



Karlsruhe, Mai 2006

REVATIO® – Sicherheitsinformation

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die richtige und sichere Anwendung unseres Arzneimittels REVATIO® (Sildenafilcitrat) 20 mg Filmtabletten zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie informieren.

Die in der EU zugelassene Indikation lautet:

Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer PAH und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung bei der Behandlung von PAH hat. Im Falle einer klinischen Verschlechterung trotz einer Behandlung mit REVATIO® sollten andere Formen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von REVATIO® und organischen Nitraten in jeglicher Form ist zu jeder Zeit kontraindiziert.

REVATIO® enthält Sildenafilcitrat, den gleichen Wirkstoff wie in Viagra®.

Die nachfolgenden **wichtigen Sicherheitsinformationen** sind der Fachinformation von REVATIO® entnommen:

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid/zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder Nitraten in jeglicher Form kontraindiziert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von PAH (z. B. Bosentan, Epoprostenol, Iloprost) wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Deshalb kann die gleichzeitige Gabe von Sildenafil zusammen mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von REVATIO® bei gemeinsamer Anwendung mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Patienten mit PAH nicht untersucht.

Die Kombination von stark wirksamen CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) mit Sildenafil bei pulmonaler arterieller Hypertonie ist kontraindiziert.

Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei folgenden Patientengruppen nicht untersucht und seine Anwendung bei diesen Gruppen ist daher kontraindiziert: bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, bei Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden Schlaganfall oder Herzinfarkt und bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) bei Behandlungsbeginn.

.../2



Die Wirksamkeit von REVATIO® bei Patienten mit schwerer PAH (Funktionsklasse IV) wurde nicht untersucht. Falls sich der klinische Zustand verschlechtert, sollten Therapien in Erwägung gezogen werden, die für ein schweres Stadium der Krankheit empfohlen werden (z. B. Epoprostenol).

Das Nutzen-Risiko-Profil von Sildenafil bei Patienten mit PAH der Funktionsklasse I wurde nicht untersucht. Abgesehen von Studien bei PAH in Verbindung mit Bindegewebskrankheiten und mit chirurgischer Korrektur von Herzfehlern wurden keine weiteren Formen der PAH untersucht.

Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei Patienten mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise *Retinitis pigmentosa* (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen) nicht untersucht und seine Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

Generell sollten alle Dosisänderungen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Verringerung der Dosis auf zweimal täglich 20 mg sollte erwogen werden, wenn Sildenafil Patienten gegeben wird, die bereits mäßig starke CYP3A4-Hemmer wie Erythromycin oder Saquinavir anwenden. Bei Anwendung zusammen mit mittelstarken CYP3A4-Hemmern (z. B. Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) wird eine Verringerung der Dosis auf einmal täglich 20 mg empfohlen. Die gleichzeitige Gabe von Sildenafil bei PAH zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) ist kontraindiziert. Eine Dosisanpassung von Sildenafil kann notwendig werden, wenn es zusammen mit CYP3A4-Induktoren gegeben wird.

Bei der Verordnung von Sildenafil sollen Ärzte sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die leichte bis mäßige gefäßerweiternde Wirkung von Sildenafil beeinträchtigt werden könnten. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit Hypotonie, solche mit Dehydratation, mit einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder schwerer Einschränkung der autonomen Blutdruckkontrolle.

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann. Um die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, vor Beginn der Behandlung mit Sildenafil hämodynamisch stabil eingestellt sein. Ärzte sollten die Patienten darüber aufklären, wie sie sich beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie verhalten sollen.

Studien an menschlichen Thrombozyten erbrachten Hinweise, dass Sildenafil die antiaggregatorische Wirkung von Nitroprussid-Natrium in vitro verstärkt. Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Anwendung von Sildenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Sildenafil bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Patienten mit PAH, insbesondere bei einer PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit, besteht bei Beginn einer Therapie mit Sildenafil unter laufender Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Für die Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer pulmonalen Venenverschlusskrankheit liegen keine Daten vor. Allerdings wurden für die Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclin) bei solchen Patienten Fälle von lebensbedrohlichen



Lungenödemen beschrieben. Sollten daher bei der Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie Zeichen eines Lungenödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer Venenverschlusskrankheit zu denken.

Der Filmüberzug der Tabletten enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit den seltenen hereditären Störungen einer Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen REVATIO® nicht einnehmen.

Hintergrundinformation

Die PAH ist zwar selten, aber eine sehr bedrohliche Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 3 Jahren, sofern keine Therapie begonnen wird (1,2). Zu den Symptomen der PAH zählen Atemnot, Müdigkeit, Synkopen und Brustschmerzen (3,4). Da die Symptome eher unspezifisch sind, verzögert sich oft die Diagnosestellung der PAH (3,4). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 36 Jahre, wobei Frauen im Allgemeinen häufiger betroffen sind als Männer (1,3).

Die Wirksamkeit von REVATIO® konnte in der SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) Studie, einer 12-wöchigen, multinationalen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie, nachgewiesen werden. In dieser Studie erhielten 277 Patienten mit PAH Placebo oder REVATIO® 20 mg, 40 mg oder 80 mg dreimal täglich (5). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit primärer PAH (63 %), PAH in Verbindung mit einer Bindegewebserkrankung (30 %) und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers (7 %). Bei 39 % der Patienten lag eine Funktionsklasse II und bei 58 % eine Funktionsklasse III vor (5). Es wurden keine Unterschiede zwischen den untersuchten REVATIO®-Dosierungen festgestellt, daher wurde eine Dosierung von dreimal täglich 20 mg zugelassen.

In dieser Studie erhöhte REVATIO® 20 mg die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest um 45 Meter gegenüber einer Abnahme von 4 Metern unter Placebo ($P < 0,0001$) (5), der mittlere Pulmonalarteriendruck reduzierte sich um 2,7 mm Hg ($P = 0,04$ vs. Placebo). Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (Häufigkeit 10 % oder größer) mit REVATIO® im Vergleich zu Placebo waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Durchfall und Gliederschmerzen. Die Nebenwirkungen unter REVATIO® waren im Allgemeinen leichter bis mäßiger Art.

Die Pfizer Pharma GmbH legt besonderen Wert darauf, Ärzten, Patienten und den Zulassungsbehörden weltweit zusätzliche Informationen so rasch wie möglich zur Verfügung zu stellen. Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen wünschen, wenden Sie sich bitte an unser Medizinisches Informationszentrum unter der Rufnummer 0721 – 61 01 90 00.

Mit freundlichen Grüßen

ppa. Dr. med. Michael Warmbold
Vice President Medical
Pfizer Pharma GmbH

ppa. Dr. med. Horst Berghof
Director Medical Services
Stufenplanbeauftragter



Literaturhinweise:

1. Galie N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, Magnani B. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest*. 1998 Sep; 114 (3 Suppl): 184S-194S.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115 (5): 343-9.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug; 107 (2): 216-23.
4. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul; 126 (1 Suppl): 14S-34S
5. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57