

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysildecard 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg силденафил (sildenafil) (като цитрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетк

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка (приблизително 6,5 mm в диаметър), от едната страна на таблетката с вдлъбнато релефно означение M, а от другата страна SL върху числото 20.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония, функционален клас II и III по класификацията на СЗО, с цел подобряване на работния капацитет. Демонстрирана е ефикасност при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан.

Педиатрична популация

Лечение на педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с белодробна артериална хипертония. Демонстрирана е ефикасност по отношение на подобряване на работния капацитет или белодробната хемодинамика при първична белодробна хипертония и белодробна хипертония, свързана с вродени сърдечни заболявания (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и мониторирано само от лекар с клиничен опит в лечението на белодробна артериална хипертония. В случай на клинично влошаване въпреки лечението с Mysildecard, трябва да бъдат обсъдени алтернативни терапевтични подходи.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 20 mg три пъти дневно. Лекарите трябва да посъветват пациентите, които са пропуснали прием на Mysildecard, да приемат доза при първа възможност и след това да продължат с нормалния прием. Пациентите не трябва да приемат двойна доза, за да компенсират пропуснатата доза.

Педиатрична популация (от 1 до 17 години)

За педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години, препоръчителната доза при пациенти ≤ 20 kg е 10 mg три пъти дневно, а при пациенти > 20 kg е 20 mg три пъти дневно. При педиатрични пациенти с БАХ не трябва да се прилагат по-високи от препоръчителните дози (вж. също точки 4.4 и 5.1). Таблетката от 20 mg не трябва да се използва в случаи, когато 10 mg три пъти дневно се прилага при по-млади пациенти. Други лекарствени форми са налични за прилагане при пациенти ≤ 20 kg и други по-млади пациенти, които не са способни да поглъщат таблетки.

Пациенти, приемащи други лекарствени продукти

По принцип всяко адаптиране на дозата трябва да се прави само след внимателна оценка на съотношението полза-риск. При пациенти, вече получаващи СУР3А4 инхибитори като еритромицин или саквинавир трябва да се обмисли низходяща корекция на дозата до 20 mg два пъти дневно, при едновременно прилагане на силденафил. В случай на едновременно приложение с по-мощни СУР3А4 инхибитори като кларитромицин, телитромицин и нефазодон е препоръчително понижаване на дозата до 20 mg веднъж дневно. Относно употребата на силденафил с най-мощните инхибитори на СУР3А4 вижте точка 4.3. Може да се наложи адаптиране на дозата силденафил, когато се прилага едновременно с СУР3А4 индуктори (вж. точка 4.5).

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

При пациенти в старческа възраст не се изискват корекции на дозата. Възможно е клиничната ефикасност, измерена чрез изминатото разстояние по време на 6-минутна разходка, да бъде по-малка при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност, включително тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), не се изискват корекции на началната доза. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно трябва да се обсъди след внимателна оценка на съотношението полза-риск, само при липса на добра поносимост към лечението.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна недостатъчност (клас А и В по Child-Pugh) не се изискват корекции на началната доза. Корекция към по-ниска доза от 20 mg два пъти дневно трябва да се обсъди след внимателна оценка на съотношението полза-риск, само при липса на добра поносимост към лечението.

Силденафил е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация (деца под 1 година и новородени)

Силденафил не трябва да се използва при новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото извън одобрените показания, тъй като рисковете превишават ползите (вж. точка 5.1). Безопасността и ефикасността на силденафил при други заболявания при деца на възраст под 1 година не са установени. Липсват данни.

Прекратяване на лечението

Ограничени данни показват, че внезапното прекратяване на лечението със силденафил не е свързано с ребаунд влошаване на белодробната артериална хипертония. Все пак, за да се избегне евентуалното настъпване на рязко клинично влошаване след прекратяване на лечението, трябва да се има предвид постепенно намаляване на дозата. Препоръчва се интензивно наблюдение през периода на прекратяване на лечението.

Начин на приложение

Mysildecard е само за перорално приложение. Таблетките трябва да бъдат приемани през интервал от около 6 до 8 часа със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно прилагане с донори на азотен оксид (като амилнитрит) или нитрати под всякаква форма поради хипотензивни ефекти на нитратите (вж. точка 5.1).

Едновременното прилагане на ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, с гуанилат-циклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Комбиниране с най-мощните инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) (вж. точка 4.5).

Пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с предходна експозиция на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена и следователно неговата употреба е противопоказана при следните подгрупи пациенти:

- Тежка чернодробна недостатъчност,
- Анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт,
- Тежка хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg) при започване на лечението.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на силденафил не е установена при пациенти с тежка белодробна артериална хипертония (функционален клас IV). При влошаване на клиничното състояние трябва да се обсъди приложение на лекарства, които се препоръчват в напреднал стадий на заболяването (напр. епопростенол) (вж. точка 4.2). Съотношението полза-риск от силденафил не е установено при пациенти с функционален клас I по класификацията на СЗО на белодробната артериална хипертония.

Проведени са проучвания със силденафил при форми на белодробна артериална хипертония, свързани с първична (идиопатична) БАХ, със системни заболявания на съединителната тъкан или дължащи се на вродено сърдечно заболяване (вж. точка 5.1). Употребата на силденафил при други форми на БАХ не се препоръчва.

В дългосрочното разширено педиатрично проучване е наблюдавана повишена смъртност при пациенти, приемали по-високи от препоръчителните дози. Ето защо дози, по-високи от препоръчителните, не трябва да се използват при педиатрични пациенти с БАХ (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Пигментозен ретинит

Безопасността на силденафил не е проучена при пациенти с известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината, като *retinitis pigmentosa* (малък дял от тези пациенти имат генетични нарушения на ретинните фосфодиестерази) и следователно употребата му не се препоръчва.

Съдоразширяващо действие

Когато предписват силденафил, лекарите трябва внимателно да преценят дали пациенти с някои подлежащи състояния биха могли да се повлияят неблагоприятно от леките до умерени съдоразширяващи ефекти на силденафил, например пациенти с хипотония, пациенти с дехидратация, тежка обструкция на левокамерния изходен тракт или автономна дисфункция (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдови рискови фактори

В постмаркетинговия опит със силденафил при мъжка еректилна дисфункция се съобщава за сериозни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчно-съдова хеморагия, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на силденафил. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Много от съобщаваните инциденти са настъпили по време на или скоро след полов акт, а малък дял от тях – скоро след употребата на силденафил без връзка със сексуална дейност. Не е възможно да се определи дали тези инциденти са пряко свързани с тези или с други фактори.

Приапизъм

Силденафил трябва да бъде употребяван с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, които имат заболявания, предразполагащи към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

В постмаркетинговия период има съобщения за продължителна ерекция и приапизъм при прием на силденафил. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, би могло да се стигне до увреждане на тъканите на пениса и трайна загуба на потентност (вж. точка 4.8).

Вазооклузивни кризи при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия

Силденафил не трябва да се използва при пациенти с вторична белодробна хипертония при сърповидно-клетъчна анемия. В едно клинично изпитване събития, свързани с вазооклузивни кризи изискващи хоспитализиране, са съобщавани по-често при пациенти, приемащи силденафил, отколкото при приемащи плацебо, което е довело до предсрочно прекратяване на това проучване.

Зрителни събития

Случаи на зрителни дефекти са съобщавани спонтанно във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори. Случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия, рядко състояние, са съобщавани спонтанно и в обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). В случай на внезапен зрителен дефект, лечението трябва да бъде преустановено незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (вж. точка 4.3).

Алфа-блокери

Препоръчва се повишено внимание, когато силденафил се прилага при пациенти, приемащи алфа-блокери, тъй като едновременно приложение може да доведе до симптоматична хипотония при чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). За свеждане до минимум на риска от развитие на ортостатична хипотония пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни на лечение с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил. Лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят, ако възникнат симптоми на ортостатична хипотония.

Нарушения на кръвосъсирването

Изследвания с човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира антиагрегантния ефект на натриев нитропрусид *in vitro*. Липсва информация за безопасността на приложение на силденафил при пациенти с хеморагична диатеза или активна пептична язва. Следователно, силденафил трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза-риск.

Антагонисти на витамин К

При пациенти с белодробна артериална хипертония съществува възможност за повишен риск от кървене, когато силденафил се започне при пациенти, които вече приемат антагонисти на витамин К, в частност при пациенти с белодробна артериална хипертония вследствие на системни заболявания на съединителната тъкан.

Венооклузивна болест

Липсват данни за силденафил при пациенти с белодробна хипертония свързана с белодробна венооклузивна болест. Въпреки това има съобщения за отделни случаи на животозастрашаващ белодробен оток при употреба на вазодилататори (главно простациклин) при такива пациенти. Следователно, ако след приложение на силденафил при пациенти с белодробна хипертония се появят белези на белодробен оток, трябва да се обсъди вероятността за придружаваща венооклузивна болест.

Употреба на силденафил с босентан

Ефикасността на силденафил при пациенти, лекуващи се с босентан, не е убедително доказана (вж. точки 4.5 и 5.1).

Едновременна употреба с други ФДЕ5 инхибитори

Безопасността и ефикасността на силденафил в комбинация с други ФДЕ5 инхибитори, включително комбинираната употреба на силденафил за еректилна дисфункция, не са проучени при пациенти с БАХ и прилагането на такива комбинации не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил

Проучвания *in vitro*

Метаболизмът на силденафил се осъществява главно от изоформи 3A4 (главен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). По тази причина инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на силденафил, а индукторите на тези ензими могат да увеличат клирънса на силденафил. За препоръки за дозиране вижте точки 4.2 и 4.3.

Проучвания *in vivo*

Направена е оценка на едновременното прилагане на перорален силденафил и интравенозен епопростенол (вж. точки 4.8 и 5.1).

Ефикасността и безопасността на силденафил, приложен едновременно с друго лечение за белодробна артериална хипертония (напр. амбрисентан, илопрост), не са проучени в контролирани клинични изпитвания. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно приложение.

Безопасността и ефикасността на силденафил, приложен едновременно с други ФДЕ5 инхибитори, не са проучени при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.4).

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания при белодробна артериална хипертония показва намаление на клирънса на силденафил и/или нарастване на пероралната бионаличност при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 и комбинация от субстрати на CYP3A4 и бета-блокери. Те са единствените фактори със статистически значимо влияние върху фармакокинетиката на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония. Експозицията на силденафил при пациенти, приемащи субстрати на CYP3A4 и субстрати на CYP3A4 плюс бета-блокери, е съответно с 43% и 66% по-голяма в сравнение с пациенти, получаващи лекарствени продукти от тези класове. Експозицията на силденафил е 5 пъти по-висока при доза 80 mg три пъти дневно в сравнение с експозицията при доза 20 mg три пъти дневно. Този концентрационен диапазон обхваща нарастването на експозицията на силденафил, наблюдавана при проучвания със специфичен дизайн за лекарствено взаимодействие с инхибитори на CYP3A4 (с изключение на най-мощните инхибитори на CYP3A4, напр. кетоназол, итраконазол, ритонавир).

Индукторите на CYP3A4 изглежда оказват значително влияние върху фармакокинетиката на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония, което е потвърдено в проучването за лекарствени взаимодействия *in vivo*, проведено с индуктора на CYP3A4 босентан.

Едновременното приложение на босентан (умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и вероятно на CYP2C19) 125 mg два пъти дневно със силденафил 80 mg три пъти на ден (в стационарно състояние), прилагани едновременно в продължение на 6 дни при здрави доброволци води до 63% понижение на AUC на силденафил. Популационен фармакокинетичен анализ на данните за силденафил при възрастни с БАХ от клинични проучвания, включващо 12-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на перорален силденафил 20 mg три пъти дневно, при добавянето му към босентан в постоянна дозировка (62,5 mg – 125 mg два пъти дневно) показва намаляване на експозицията на силденафил при едновременно прилагане с босентан, подобно на това, наблюдавано при здрави доброволци (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ефикасността на силденафил трябва да бъде внимателно мониторирана при пациенти, приемащи едновременно и мощни индуктори на CYP3A4 като карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, жълт кантарион и рифампицин.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 в стационарно състояние (500 mg два пъти дневно) и силденафил (еднократна доза от 100 mg) води до 300% (4-кратно) увеличение на C_{max} на силденафил и 1 000% (11-кратно) увеличение на плазмената AUC на силденафил. Към 24-ия час плазмените концентрации на силденафил са все още приблизително 200 ng/ml в сравнение със стойностите от приблизително 5 ng/ml при самостоятелно приложение на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг от субстрати на P450. Въз основа на тези фармакокинетични ефекти, едновременното приложение на силденафил и ритонавир е противопоказано при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, инхибитор на CYP3A4, в стационарно състояние (1 200 mg три пъти дневно) и силденафил (еднократна доза от 100 mg) води до увеличение на C_{max} на силденафил със 140%, а на AUC на силденафил с 210%. Силденафил не оказва никакво действие върху фармакокинетиката на саквинавир. За препоръки за дозиране вижте точка 4.2.

Когато еднократна доза от 100 mg силденафил е приложена с еритромицин, умерен инхибитор на CYP3A4, в стационарно състояние (500 mg два пъти дневно за 5 дни) настъпва увеличение със 182% на системната експозиция на силденафил (AUC). За препоръки за приложение вижте точка 4.2. При здрави доброволци от мъжки пол не са открити данни за ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C_{max} , T_{max} , елиминационната скоростна константа или последващия полуживот на силденафил или неговите главни метаболити в циркулацията. Не се изисква адаптиране на дозата. Циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвиква увеличение с 56% на плазмените концентрации на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци. Не се изисква адаптиране на дозата.

Би трябвало да се очаква, че най-мощните инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол и итраконазол, ще окажат ефекти, подобни на ритонавир (вж. точка 4.3). Очаква се инхибитори на CYP3A4 като кларитромицин, телитромицин и нефазодон да имат ефект между този на ритонавир и инхибитори на CYP3A4 като саквинавир или еритромицин, предвижда се седемкратно увеличение на експозицията. Следователно при употребата на инхибитори на CYP3A4 се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с белодробна артериална хипертония показва, че едновременното приложение на бета-блокери в комбинация със субстрати на CYP3A4 може да доведе до допълнително нарастване на експозицията на силденафил в сравнение със самостоятелното приложение на субстрати на CYP3A4.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на чревния метаболизъм на CYP3A4 и може да доведе до леко увеличение на плазмените концентрации на силденафил. Не се изисква адаптиране на дозата, но едновременната употреба на силденафил и сок от грейпфрут не се препоръчва.

Еднократни дози антиацидни средства (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не са повлияли бионаличността на силденафил.

Едновременното приложение на перорални контрацептивни средства (етинилестрадиол 30 µg и левоноргестрел 150 µg) не са променили фармакокинетиката на силденафил.

Никорандил е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си компонента, той носи риск от сериозно взаимодействие със силденафил (вж. точка 4.3).

Ефект на силденафил върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro

Силденафил е слаб инхибитор на изоформи 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 на цитохром P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Липсват данни за взаимодействия на силденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори, като теофилин или дипиридамола.

Проучвания in vivo

При едновременно приложение на силденафил (50 mg) и толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не са отчетени значими взаимодействия.

Силденафил не показва значим ефект върху експозицията на аторвастатин (AUC нараства с 11%), което показва, че силденафил няма клинично значим ефект върху CYP3A4.

Не са наблюдавани взаимодействия между силденафил (100 mg еднократна доза) и аценокумарол.

Силденафил (50 mg) не е увеличил удължаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалицилова киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не потенцира хипотензивните ефекти на алкохола при здрави доброволци със средни максимални концентрации на алкохол в кръвта от 80 mg/dl.

В проучване при здрави доброволци силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довел до увеличение с 50% на AUC на босентан (125 mg два пъти дневно). Популяционен фармакокинетичен анализ на данните от проучване при възрастни пациенти с БАХ на основно лечение с босентан (62,5 mg – 125 mg два пъти дневно) показва повишаване (20% (95% ДИ: 9,8-30,8) на AUC на босентан, приложен със силденафил в стационарно състояние (20 mg три пъти дневно), което е в по-малка степен, отколкото наблюдаваното при здрави доброволци, когато е прилаган едновременно със силденафил 80 mg три пъти дневно (вж. точки 4.4 и 5.1).

В специално проучване за взаимодействия, при което силденафил (100 mg) е приложен едновременно с амлодипин при хипертензивни пациенти, е настъпило допълнително понижение на систолното кръвно налягане, измерено в легнало положение, с 8 mm Hg. Съответното допълнително понижение на диастолното кръвно налягане измерено в легнало положение е 7 mm Hg. Тези допълнителни понижения на кръвното налягане са от подобна величина с наблюдаваните след самостоятелно приложение на силденафил при здрави доброволци.

В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокертът доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) са приложени едновременно при пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), стабилизирани на лечение с доксазозин. В тези проучвани популации е наблюдавано средно допълнително понижение на систолното и диастолно кръвно налягане в легнало положение, съответно, със 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg и 8/4 mm Hg, и средно допълнително понижение на кръвното налягане в изправено положение, съответно, с 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg и 4/5 mm Hg. Когато силденафил и доксазозин са приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на лечение с доксазозин, случаите с клинично проявена ортостатична хипотония не са чести. Тези случаи са включвали световъртеж и замаяност, но не и синкоп. Едновременното приложение на силденафил при пациенти, провеждащи лечение с алфа-блокери, може да доведе до клинично проявена хипотония при чувствителни индивиди (вж. точка 4.4).

Силденафил (100 mg еднократна доза) не е повлиял фармакокинетиката в стационарно състояние на инхибитора на HIV протеазата саквинавир, който е субстрат/инхибитор на CYP3A4.

В съответствие с познатите му ефекти върху метаболизма на азотния оксид/цГМФ (вж. точка 5.1) е показано, че силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и, следователно, едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

Риоцигуат: Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато ФДЕ5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични изпитвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на ФДЕ5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Силденафил не оказва клинично значимо въздействие върху плазмените нива на пероралните контрацептивни средства (етинилестрадиол 30 µg и левоноргестрел 150 µg).

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония се свързва със значително по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с приложението на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради това трябва да се обръща особено внимание, когато силденафил се започва при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал и контрацепция при мъже и жени

Поради липса на данни за ефекта на силденафил при бременни жени, Mysildecard не се препоръчва при жени с детероден потенциал, освен ако не се използват подходящи мерки за контрацепция.

Бременност

Липсват данни за употреба на силденафил при бременни жени. Проучванията при животни не са показали преки или непреки вредни ефекти върху бременността и ембрионалното/феталното развитие. Проучвания при животни са показали токсичност по отношение на постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Поради липса на данни, Mysildecard не трябва да се прилага при бременни жени, освен при строги показания.

Кърмене

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания при кърмещи жени. Данните при една кърмеща жена показват, че силденафил и неговият активен метаболит N-дезметилсилденафил се екскретират в кърмата, достигайки много ниски нива. Липсват клинични данни за нежеланите събития при кърмачета, но не се очаква погълнатите количества да предизвикат никакви нежелани реакции. Предписващите лекари трябва да оценят внимателно клиничната необходимост при майката от силденафил и потенциалните нежелани реакции при кърмачето.

Фертилитет

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Mysildecard повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за замайване и нарушено зрение, преди шофиране или работа с машини, пациентите трябва да бъдат информирани по какъв начин може да им повлияе Mysildecard.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В основно плацебо-контролирано проучване на силденафил при белодробна артериална хипертония общо 207 пациенти са рандомизирани и лекувани с дози 20 mg, 40 mg или 80 mg силденафил три пъти дневно и 70 пациенти са рандомизирани на плацебо. Продължителността на лечението е 12 седмици. Общата честота на прекратяване при пациенти, лекувани със силденафил в дози 20 mg, 40 mg или 80 mg три пъти дневно е съответно 2,9%, 3,0% и 8,5%, в сравнение с 2,9% при плацебо. От 277 участници, лекувани в основното проучване, 259 са включени в дългосрочно продължение на проучването. Прилагани са дози до 80 mg три пъти дневно (четирикратно по-големи от препоръчителната доза от 20 mg три пъти дневно) и след 3 години 87% от 183 пациенти на проучваното лечение, са приемали силденафил 80 mg три пъти дневно.

В плацебо-контролирано проучване на силденафил като допълнение към интравенозно прилаган епопростенол при белодробна артериална хипертония общо 134 пациенти са лекувани с силденафил (при фиксирано титриране, започващо от 20 mg до 40 mg и след това 80 mg три пъти на ден според поносимостта) и епопростенол и 131 пациенти са лекувани с плацебо и епопростенол. Продължителността на лечението е 16 седмици. Общата честота на прекъсване при пациентите, лекувани със силденафил/епопростенол, поради нежелани събития е 5,2% в сравнение с 10,7% при пациентите, лекувани с плацебо/епопростенол. Наскоро съобщените нежелани реакции, които възникват по-често при групата, лекувана със силденафил/епопростенол, са очна хиперемия, замъглено зрение, назална конгестия, нощни изпотявания, болка в гърба и сухота в устата. Известните нежелани реакции главоболие, зачервяване, болка в крайниците и оток са наблюдавани с по-голяма честота при пациентите, лекувани със силденафил/епопростенол, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо/епопростенол. От участниците, завършили първоначалното проучване, 242 са включени в дългосрочното продължение на проучването. Прилагани са дози до 80 mg три пъти дневно и след 3 години 68% от 133 пациенти на проучваното лечение са приемали силденафил 80 mg три пъти дневно.

В двете плацебо-контролирани проучвания нежеланите лекарствени реакции са като цяло леки до умерени по тежест. Най-често съобщаваните нежелани реакции (повече или равни на 10%) при силденафил спрямо плацебо са главоболие, зачервяване, диспепсия, диария и болки в крайниците.

В проучване за оценка на ефектите на различни дозови нива на силденафил, данните за безопасност за силденафил 20 mg три пъти дневно (препоръчителната доза) и за силденафил 80 mg три пъти дневно (4 пъти по-висока от препоръчителната доза) съответстват на установения профил на безопасност на силденафил при предходни проучвания при възрастни с БАХ.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които са настъпили при >1% от пациентите, лекувани със силденафили са по-чести (>1% разлика) при силденафил в основното проучване или в комбинираните данни за силденафил от двете плацебо-контролирани проучвания при белодробна артериална хипертония в дози от 20, 40 и 80 mg три пъти дневно, са изброени в Таблица 1 по-долу и групирани по клас и честота: (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Съобщенията от постмаркетинговия опит са включени в курсив.

Таблица 1: Нежелани реакции от плацебо-контролирани проучвания на силденафил при БАХ и от постмаркетинговия опит при възрастни

MedDRA системно-органен клас (V.14.0)	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации Чести	Целулит, грип, бронхит, синусит, ринит, гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система Чести	Анемия
Нарушения на метаболизма и храненето Чести	Задръжка на течности
Психични нарушения Чести	Безсъние, тревожност
Нарушения на нервната система Много чести Чести	Главоболие Мигрена, тремор, парестезия, усещане за парене, хипоестезия
Нарушения на очите Чести Нечести С неизвестна честота	Кървоизлив в ретината, зрително нарушение, замъглено виждане, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, очно дразнене, очна хиперемия Намалена зрителна острота, диплопия, абнормно усещане в окото Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН)*, ретинна съдова оклузия*, дефект в зрителното поле*
Нарушения на ухото и лабиринта Чести С неизвестна честота	Вертиго Внезапна загуба на слуха
Съдови нарушения Много чести С неизвестна честота	Зачервяване Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести	Епистаксис, кашлица, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения Много чести Чести	Диария, диспепсия Гастрит, гастроэзофагеална рефлуксна болест, хемороиди, раздуване на корема, сухота в устата

MedDRA системно-органен клас (V.14.0)	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести С неизвестна честота	Алоpecia, еритема, нощни изпотявания Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести Чести	Болка в крайниците Миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести С неизвестна честота	Кръвоизлив в пениса, хемоспермия, гинекомастия приапизъм, повишена ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести	Пирексия

*Тези нежелани лекарствени събития/реакции са съобщавани при пациенти, приемащи силденафил за лечение на мъжка еректилна дисфункция (МЕД).

Педиатрична популация

В плацебо-контролирано проучване на силденафил при пациенти на възраст от 1 до 17 години с белодробна артериална хипертония общо 174 пациенти са били лекувани със силденафил по схеми три пъти дневно с ниска доза (10 mg при пациенти > 20 kg; няма пациенти ≤ 20 kg приемали ниската доза), средна доза (10 mg при пациенти ≥ 8-20 kg; 20 mg при пациенти ≥ 20-45 kg; 40 mg при пациенти > 45 kg) или висока доза (20 mg при пациенти ≥ 8-20 kg; 40 mg при пациенти ≥ 20-45 kg; 80 mg при пациенти > 45 kg) и 60 са били лекувани с плацебо.

Профилът на нежеланите реакции, установен в това педиатрично проучване, най-общо съответства на този при възрастни (вж. таблица 1). Най-честите нежелани реакции, които се появяват (с честота ≥ 1%) при пациентите на силденафил (комбинирани дози) и с честота > 1% спрямо пациентите на плацебо, са били повишена температура, инфекция на горните дихателни пътища (всяка по 11,5%), повръщане (10,9%), повишена ерекция (включително спонтанни ерекции при участниците от мъжки пол) (9,0%), гадене, бронхит (всяка по 4,6%), фарингит (4,0%), хрема (3,4%), пневмония и ринит (всяка по 2,9%).

От 234 педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочното, плацебо-контролирано проучване, 220 пациенти са включени в дългосрочното продължение на проучването. Пациентите на активна терапия със силденафил продължават на същия режим на лечение, докато тези в плацебо групата в краткосрочното проучване са прехвърлени и рандомизирани на лечение със силденафил.

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на краткосрочното и дългосрочното проучване, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в краткосрочното проучване. Нежелани реакции, съобщени при >10% от 229 пациенти, лекувани със силденафил (група с комбинирана доза, включително 9 пациенти, които не са продължили в дългосрочното проучване), са инфекция на горни дихателни пътища (31%), главоболие (26%), повръщане (22%), бронхит (20%), фарингит (18%), пирексия (17%), диария (15%) и грип, епистаксис (по 12% всяка). Повечето от тези нежелани реакции са оценени като леки до умерени по тежест.

Сериозни нежелани събития са съобщени при 94 (41%) от 229 пациенти, получаващи силденафил. От 94 пациенти, съобщили сериозно нежелано събитие, 14/55 (25,5%) пациенти са били в групата с ниска доза, 35/74 (47,3%) – в групата със средна доза, и 45/100 (45%) – в групата с висока доза. Най-честите сериозни нежелани събития, които са настъпили с честота ≥ 1% при пациентите на силденафил (комбинирани дози), са пневмония (7,4%), сърдечна недостатъчност, белодробна хипертония (всяка по 5,2%), инфекция на горни дихателни пътища

(3,1%), деснокамерна сърдечна недостатъчност, гастроентерит (всяко по 2,6%), синкоп, бронхит, бронхопневмония, белодробна артериална хипертония (всяко по 2,2%), гръдна болка, зъбен кариес (всяко по 1,7%) и кардиогенен шок, вирусен гастроентерит, инфекция на пикочните пътища (всяко по 1,3%).

Следните сериозни нежелани събития са оценени като свързани с лечението: ентероколит, гърчове, свръхчувствителност, стридор, хипоксия, невросензорна глухота и камерна аритмия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В проучвания с еднократни дози до 800 mg при здрави доброволци нежеланите реакции са подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта им са повишени. При еднократна доза от 200 mg честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, назална конгестия и нарушено зрение) е повишена.

В случай на предозиране трябва да бъдат приложени необходимите стандартни поддържащи мерки. Не се очаква бъбречната диализа да ускори клирънса, тъй като силденафил се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични лекарства, лекарства, прилагани при еректилна дисфункция, АТС код: G04BE03

Механизъм на действие

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) - специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5), ензимът, отговорен за разграждането на цГМФ. Освен, че този ензим присъства в *corpus cavernosum* на пениса, ФДЕ5 е налице и в белодробните съдове. Вследствие на това силденафил увеличава количеството цГМФ вътре в гладкомускулните клетки на белодробните съдове, което води до тяхната релаксация. При пациенти с белодробна артериална хипертония това може да доведе до вазодилатация на белодробното съдово русло и в по-малка степен до вазодилатация в системната циркулация.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания *in vitro* показват, че силденафил е селективен по отношение на ФДЕ5. Ефектът му е по-мощен спрямо ФДЕ5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината.

Селективността му е 80-кратно по-висока за ФДЕ1, и над 700-кратно по-висока, отколкото за ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. В частност силденафил има 4 000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Силденафил предизвиква леко и преходно понижение на системното кръвно налягане, което в мнозинството от случаите не се трансформира в клинични ефекти. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти със системна хипертония средната промяна спрямо

изходните стойности на систолното и диастолното кръвно налягане се е изразила в понижение съответно с 9,4 mmHg и 9,1 mmHg. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти с белодробна артериална хипертония е наблюдавано по-слабо понижение на кръвното налягане (понижение и на систолното, и на диастолното налягане с 2 mm Hg). В препоръчаната доза от 20 mg три пъти дневно не е наблюдавано понижение на систолното и диастолното налягане.

Еднократни перорални дози силденафил до 100 mg приложени при здрави доброволци не са довели до клинично значими промени в ЕКГ. След хронично приложение на 80 mg три пъти дневно при пациенти с белодробна артериална хипертония не са наблюдавани клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване за хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при 14 пациенти с тежка коронарна болест (>70% стеснение на поне една коронарна артерия) средното систолно и диастолно артериално налягане в покой се е понижило съответно със 7% и 6% спрямо изходните стойности. Средното систолно белодробно артериално налягане се е понижило с 9%. Силденафил не е оказал ефект върху сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока в стеснените коронарни артерии.

Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови оттенъка на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на ФДЕб, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастообусловена дегенерация на макулата (n=9) силденафил (единична доза, 100 mg) не е демонстрирал сигнификантни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметър на Humphrey и фотострес).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ)

Рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 278 пациенти с първична белодробна хипертония, БАХ свързана със системни заболявания на съединителната тъкан и БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни заболявания. Пациентите са рандомизирани към една от четири терапевтични групи: плацебо, силденафил 20 mg, силденафил 40 mg или силденафил 80 mg три пъти дневно. От рандомизираните 278 пациенти 277 пациенти са получили най-малко 1 доза от изпитваното лекарство. Изследваната популация включва 68 (25%) мъже и 209 (75%) жени на средна възраст от 49 години (диапазон: 18-81 години) и изходно разстояние между 100 и 450 метра (средно: 344 метра) на теста с 6-минутна разходка. 175 (63%) от участниците имат диагноза първична белодробна хипертония, 84 (30%) – БАХ свързана със системни заболявания на съединителната тъкан, а 18 (7%) – БАХ след хирургична корекция на вродени сърдечни заболявания. Повечето пациенти са във II^{-и} функционален клас по СЗО (107/277, 39%) или III^{-и} функционален клас (160/277, 58%) при средно изходно изминато разстояние при 6-минутната разходка съответно 378 метра и 326 метра; по-малка част са изходно в I^{-и} функционален клас (1/277, 0,4%) или IV^{-и} функционален клас (9/277, 3%). Не са включени пациенти с левокамерна фракция на изтласкване <45% или левокамерна фракция на скъсяване <0,2.

Силденафил (или плацебо) е добавен към основното лечение на пациентите, което е включвало комбинация от антикоагуланти, дигоксин, калциеви антагонисти, диуретици или кислород. Не е било разрешено добавяне на простагландин, аналози на простагландин и ендотелин-рецепторни антагонисти нито добавка на аргинин. Пациенти с предшестващо неуспешно лечение с босентан са изключени от проучването.

Първичната крайна точка за оценка на ефикасността е промяната в големината на изминатото разстояние при 6-минутна разходка (ИР6МР) след 12 седмици спрямо изходното изминато разстояние. Статистически значимо нарастване на ИР6МР е наблюдавано във всичките 3 групи със силденафил спрямо плацебо. Коририраното спрямо плацебо увеличаване на големината на ИР6МР е 45 метра ($p < 0,0001$), 46 метра ($p < 0,0001$) и 50 метра ($p < 0,0001$) съответно за силденафил 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно. Не се отчита значима разлика в ефекта между различните дози силденафил. При пациенти с изходни стойности на големината на ИР6МР < 325 m се наблюдава по-голяма ефикасност при по-високи дози (коририрани спрямо плацебо увеличение от 58 метра, 65 метра и 87 метра съответно за дози 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно).

При анализ според функционалния клас по СЗО е наблюдавано статистически значимо увеличаване на ИР6МР при групата с доза 20 mg. За клас II и клас III е наблюдавано коририрано спрямо плацебо увеличение съответно с 49 метра ($p = 0,0007$) и 45 метра ($p = 0,0031$).

Увеличаването на големината на ИР6МР се проявява след 4-седмично лечение и този ефект се запазва към 8-та и 12-та седмица. Резултатите като цяло са устойчиви в различните подгрупи, обособени в зависимост от етиологията (първична или БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан), функционален клас по СЗО, пол, раса, местоположение, средна стойност на белодробното артериално налягане (БАН) и индекс на белодробното съдово съпротивление (БСС).

При всички пациенти, приемали силденафил, независимо от дозата е постигнато статистически значимо понижение на средното белодробно артериално налягане (сБАН) и белодробното съдово съпротивление (БСС) спрямо плацебо. Ефектите от лечението върху сБАН, коририрани спрямо плацебо, са $-2,7$ mm Hg ($p = 0,04$), $-3,0$ mm Hg ($p = 0,01$) и $-5,1$ mm Hg ($p < 0,0001$) за силденафил 20 mg, 40 mg и съответно 80 mg три пъти дневно. Ефектите върху БСС, коририрани спрямо плацебо са -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) и -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) за силденафил съответно 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно. Процентното намаление на БСС (11,2%, 12,9%, 23,3%) на 12-та седмица за силденафил 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно е пропорционално по-голямо от понижението на системното съдово съпротивление (ССС) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Ефектът на силденафил върху смъртността е неизвестен.

По-голяма част от пациентите във всяка от подгрупите със силденафил (т.е. 28%, 36% и 42% от участниците, приемали силденафил съответно в дози 20 mg, 40 mg и 80 mg три пъти дневно) са показали подобрене на седмица 12 с поне един функционален клас по СЗО, в сравнение с плацебо (7%). Съответните съотношения на риска са 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) и 5,75 ($p<0,0001$).

Данни за дългосрочна преживяемост в нелекуваната популация

Пациентите, участвали в основното проучване, са били подходящи за включване в дългосрочно открито продължение на проучването. На третата година 87% от пациентите са приемали доза от 80 mg три пъти дневно. Общо 207 пациенти са били лекувани със силденафил в основното проучване и дългосрочна преживяемост при тях е била оценена за период от минимум 3 години. В тази популация оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier на 1-та, 2-та и 3-та година са били съответно 96%, 91% и 82%. Преживяемостта при пациентите с функционален клас II по СЗО, на изходно ниво, на 1-та, 2-та и 3-та година е била съответно 99%, 91% и 84%, а при пациентите с функционален клас III по СЗО, на изходно ниво, на 1-та, 2-та и 3-та година е била съответно 94%, 90% и 81%.

Ефикасност при възрастни пациенти с БАХ (когато се използва в комбинация с епопростенол)

Рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 267 пациенти с БАХ, които са стабилизирани с интравенозно прилаган епопростенол. Пациентите, включени в проучването са с първична белодробна артериална хипертония (212/267, 79%) и БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан (55/267, 21%). Повечето пациенти са с функционален клас по СЗО II (68/267, 26%) или III (175/267, 66%); няколко пациенти са с клас I (3/267, 1%) или IV (16/267, 6%) на изходното ниво; при няколко пациенти (5/267, 2%), функционалният клас по СЗО е неизвестен. Пациентите са рандомизирани на плацебо или силденафил (при фиксирано титриране, започващо от 20 mg до 40 mg и след това 80 mg три пъти на ден според поносимостта), когато се използва в комбинация с интравенозно прилаган епопростенол.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до седмица 16 на големината на изминатото разстояние при 6-минутна разходка. Има статистически значима полза от силденафил в сравнение с плацебо, оценено с промяната в големината на изминатото разстояние при 6-минутна разходка. Средно, коригирано спрямо плацебо, увеличение от 26 метра в изминатото разстояние е наблюдавано в полза на силденафил (95% ДИ: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). За пациенти с изходно изминатото разстояние ≥ 325 метра, ефектът на лечението е 38,4 метра в полза на силденафил; за пациенти с изходно изминатото разстояние < 325 метра, ефектът на лечението е 2,3 метра в полза на плацебо. За пациенти с първична БАХ ефектът от лечението е 31,1 метра, сравнено със 7,7 метра при пациенти с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан. Разликата в резултатите между тези рандомизирани подгрупи може да се е повишила по случайност, поради ограничения размер на модела.

При пациенти на силденафил е достигато статистически значимо намаление на средното белодробно артериално налягане (mPAP), в сравнение с тези на плацебо. Среден, коригиран спрямо плацебо, ефект на лечението $-3,9$ mmHg е наблюдаван в полза на силденафил (95% ДИ: $-5,7$, $-2,1$) ($p = 0,00003$). Времето до клинично влошаване е вторична крайна точка, дефинирано като времето от рандомизирането до първата проява на клинично влошаване (смърт, трансплантация на бял дроб, започване на терапия с босентан или клинично влошаване, налагащо промяна на терапията с епопростенол). Лечението със силденафил значимо отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p = 0,0074$). При 23-ма от пациентите в плацебо групата е наблюдавано клинично влошаване (17,6%) в сравнение с 8 пациенти от групата със силденафил (6,0%).

Данни за дългосрочната преживяемост от основното проучване на епопростенол

Пациенти, участвали в проучване на епопростенол като допълнителна терапия, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочното отворено продължение на проучването. След три години 68% от пациентите са приемали доза от 80 mg три пъти дневно. Общо 134 пациенти са лекувани със силденафил в първоначалното проучване и техният статус по отношение на дългосрочната преживяемост е оценен за минимум 3 години. В тази популация, оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier на 1-та, 2-та и 3-та година са били съответно 92%, 81% и 74%.

Ефикасност и безопасност при възрастни пациенти с БАХ (при прилагане в комбинация с босентан)

Рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 103 клинично стабилни пациенти с БАХ (функционален клас II и III по СЗО), които са провеждали лечение с босентан за минимум три месеца. Пациентите с БАХ, включени в проучването са с първична БАХ и БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан. Пациентите са били рандомизирани на плацебо или силденафил (20 mg три пъти дневно) в комбинация с босентан (62.5-125 mg два пъти дневно). Първичната крайна точка за ефикасност е била промяната от изходно ниво до седмица 12 в големината на ИР6МР. Резултатите показват, че няма значима разлика в средната промяна на големината на ИР6МО в сравнение с изходното ниво,

наблюдавана между силденафил (20 mg три пъти дневно) и плацебо (13,62 m (95% ДИ: -3,89 до 31,12) и 14,08 m (95% ДИ: -1,78 до 29,95), съответно).

Разлики в големината на ИР6МР са наблюдавани между пациентите с първична БАХ и тези с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан. При пациентите с първична БАХ (67 участници), средните стойности за промяна от изходно ниво са били съответно 26,39 m (95% ДИ: 10,70 до 42,08) и 11,84 m (95% ДИ: -8,83 до 32,52) за групите на силденафил и на плацебо. При пациентите с БАХ, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан (36 участници), обаче, средните стойности на промяната от изходното ниво са били съответно -18,32 m (95% ДИ: -65,66 до 29,02) и 17,50 m (95% ДИ: -9,41 до 44,41) за групата на силденафил и на плацебо.

Нежеланите събития като цяло са били подобни при двете терапевтични групи (силденафил плюс босентан спрямо босентан самостоятелно) и са съответствали на известния профил на безопасност на силденафил, когато се използва като монотерапия (вж. точки 4.4 и 4.5).

Ефекти върху смъртността при възрастни с БАХ

Проведено е проучване за изследване на ефектите на различни дозови нива на силденафил върху смъртността при възрастни с БАХ след наблюдаване на повишен риск от смъртност при педиатрични пациенти, получаващи висока доза силденафил три пъти дневно, базирана на телесното тегло, в сравнение с тези, приемащи по-ниска доза в дългосрочното продължение на педиатричното клинично изпитване (вж. по-долу „Педиатрична популация - Белодробна артериална хипертония - Данни от дългосрочно продължение на проучването“).

Проучването е рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово проучване при 385 възрастни с БАХ. Пациентите са разпределени на случаен принцип 1:1:1 в една от три групи на прием (5 mg три пъти дневно (4 пъти по-ниска от препоръчителната доза), 20 mg три пъти дневно (препоръчителната доза) и 80 mg три пъти дневно (4 пъти по-висока от препоръчителната доза)). Като цяло по-голямата част от участниците не са получавали лечение за БАХ (83,4%). При повечето участници етиологията на БАХ е идиопатична (71,7%). Най-честият функционален клас по СЗО е клас III (57,7% от участниците). Всичките три групи на лечение са добре балансирани по отношение на изходните демографски данни на подгрупата за хронология на лечението на БАХ и етиология на БАХ, както и по отношение на категориите за функционален клас по СЗО.

Честотата на смъртност е 26,4% (n = 34) при доза 5 mg три пъти дневно, 19,5% (n = 25) при дозата 20 mg три пъти дневно и 14,8% (n = 19) при доза 80 mg три пъти дневно.

Педиатрична популация

Белодробна артериална хипертония

Общо 234 участници на възраст от 1 до 17 години са били лекувани в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи и с различни дози. Участниците (38% от мъжки пол и 62% от женски пол) са имали телесно тегло ≥ 8 kg и първична белодробна хипертония (ПБХ) [33%] или вторична БАХ вследствие на вродено сърдечно заболяване [системно-белодробен шънт 37%, хирургично възстановяване 30%]. В това изпитване 63 от 234 (27%) пациенти са били на възраст < 7 години (силденафил ниска доза = 2; средна доза = 17; висока доза = 28; плацебо = 16) и 171 от 234 (73%) пациенти са били на възраст 7 години и повече (силденафил ниска доза = 40; средна доза = 38 и висока доза = 49; плацебо = 44). Повечето участници са били с изходен функционален клас по СЗО I или II (75/234, 32%) (120/234, 51%); по-малко пациенти са били с клас III (35/234, 15%) или IV (1/234, 0,4%); за много малко пациенти (3/234, 1,3%), функционалният клас по СЗО е бил неизвестен.

Пациентите не са приемали преди специфична терапия за БАХ и употребата на простациклин, простациклинови аналози и антагонисти на ендотелиновите рецептори не е била разрешена в

проучването, както и употребата на аргининови добавки, нитрати, алфа-блокери и мощни инхибитори на CYP450 3A4.

Първичната цел на проучването е била да се оцени ефикасността на 16-седмично хронично лечение с перорален силденафил при педиатрични пациенти за подобряване на работния капацитет, измерен чрез Кардиопулмонален тест при натоварване (CPET) при участници, които са на подходяща възраст, за да направят теста ($n = 115$). Вторичните крайни точки са включвали хемодинамичен мониторинг, оценка на симптомите, функционален клас по C3O, промяна в основното лечение и измерване качеството на живот.

Участниците са били разпределени към една от трите групи със силденафил, терапевтични схеми с ниска доза (10 mg), средна доза (10-40 mg) или висока доза (20-80 mg) силденафил, прилагани три пъти дневно, или към плацебо. Реалните дози прилагани в рамките на групата са зависели от телесното тегло (вж. точка 4.8). Процентът на участниците, приемащи поддържащи лекарствени продукти на изходно ниво (антикоагуланти, дигоксин, блокери на калциевите канали, диуретици и/или кислород) е бил сходен в комбинираната група със силденафил (47,7%) и в плацебо групата (41,7%).

Първичната крайна точка е била коригираната спрямо плацебо процентна промяна в пиковата кислородна консумация VO_2 от изходния момент до седмица 16, оценена чрез CPET теста в групите с комбинирана доза (Таблица 2). Общо 106 от 234 (45%) участници са били подходящи за оценка с CPET. Те са включвали децата на възраст ≥ 7 години и тези, способни да направят теста. Децата на възраст < 7 години (силденафил комбинирана доза = 47; плацебо = 16) са били подходящи за оценка само на вторичните крайни точки. Средните стойности на изходната максимална кислородна консумация (VO_2) са били сравними между групите със силденафил (17,37 до 18,03 ml/kg/min) и леко повишени за плацебо групата (20,02 ml/kg/min). Резултатите от основния анализ (група с комбинирана доза срещу плацебо) не са били статистически значими ($p = 0,056$) (вж. Таблица 2). Изчислената разлика между схемата със средна доза силденафил и плацебо е била 11,33% (95% ДИ: 1,72 до 20,94) (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Коригирана спрямо плацебо% промяна в изходните стойности на пиковата VO_2 по група с активно лечение

Група с лечение	Изчислена разлика	95% доверителен интервал
Ниска доза (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Средна доза (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Висока доза (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Групи с комбинирана доза (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n=29 за плацебо групата

Изчисления базирани на ANCOVA с корекция за ковариатите изходна пикова VO_2 етиология и групата телесно тегло

Дозозависими подобрения са били наблюдавани по отношение на индекса на белодробна съдова резистентност (PVRI) и средно белодробно артериално налягане (mPAP). Групите на силденафил със средна и висока доза са показали понижаване на PVRI с 18% (95% ДИ: 2% до 32%) и съответно 27% (95% ДИ: 14% до 39%) в сравнение с плацебо, докато групата с ниска доза не е показала значима разлика в сравнение с плацебо (разлика 2%). Групите на силденафил със средна и висока доза са показали промени в mPAP от изходните стойности в сравнение с плацебо от -3,5 mmHg (95% ДИ: -8,9, 1,9) и съответно -7,3 mmHg (95% ДИ: -12,4, -2,1), докато групата с ниска доза не е показала разлика с плацебо (разлика 1,6 mmHg). Наблюдавано е

подобрение на сърдечния индекс при всичките три групи със силденафил спрямо плацебо, съответно 10%, 4% и 15% за групите с ниска, средна и висока доза.

Значими подобрения във функционалния клас са били демонстрирани само при участници на силденафил висока доза в сравнение с плацебо. Съотношенията на шансовете за групите силденафил с ниска, средна и висока доза, в сравнение с плацебо са били съответно 0,6 (95% ДИ: 0,18, 2,01), 2,25 (95% ДИ: 0,75, 6,69) и 4,52 (95% ДИ: 1,56, 13,10).

Данни от дългосрочно продължение на проучването

От 234 педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочното, плацебо-контролирано проучване, 220 пациенти са включени в дългосрочното продължение на проучването. Пациентите, които са били в плацебо групата в краткосрочното проучване, са прехвърлени и рандомизирани на лечение със силденафил; пациенти, тежащи ≤ 20 kg, са включени в групите със средна или висока доза (1:1), докато пациентите, тежащи >20 kg, са включени в групите с ниска, средна или висока доза (1:1:1). От общо 229 пациенти, които са получавали силденафил, 55, 74 и 100 пациенти са били в групите съответно с ниска, средна и висока доза. При краткосрочното и дългосрочното проучване, общата продължителност на лечението от началото на двойното заслепяване за отделните пациенти е в диапазона от 3 до 3 129 дни. В групата на лечение със силденафил медианната продължителност на лечение със силденафил е била 1 696 дни (с изключение на 5 пациенти, които са получили плацебо в двойнослепия етап и не са били лекувани в дългосрочното продължение на проучването).

Изчислената по метода на Kaplan-Meier преживяемост на 3-та година при пациенти с изходно телесно тегло > 20 kg е съответно 94%, 93% и 85% за групите с ниска, средна и висока доза; при пациентите с изходно телесно тегло ≤ 20 kg изчислената преживяемост е съответно 94% и 93% за участниците в групите със средна и висока доза (вж. точки 4.4 и 4.8).

По време на провеждане на проучването са съобщени общо 42 смъртни случая, както по време на лечението, така и съобщени като част от проследяването на преживяемостта. 37 смъртни случая са настъпили преди Комисията за мониториране на данните да вземе решение за низходящо титриране на дозата на пациентите до по-ниска доза, въз основа на наблюдавания дисбаланс в смъртността с увеличаване на дозите на силденафил. Сред тези 37 смъртни случая, броят (%) на смъртните случаи е 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) и 22/100 (22%) съответно в групите с ниска, средна и висока доза силденафил. Други 5 смъртни случая са съобщени впоследствие. Причините за смъртта са били свързани с БАХ. Не трябва да се прилагат по-високи от препоръчаните дози при педиатрични пациенти с БАХ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пиков VO_2 е изчислен 1 година след началото на плацебо-контролираното проучване. От пациентите на силденафил, способни да направят СРЕТ, 59/114 участници (52%) не показват влошаване на пиковия VO_2 от започването на силденафил. Също така 191 от 229 участници (83%), получавали силденафил, са имали или непроменен, или подобрен функционален клас по СЗО при оценяване след 1 година.

Персистираща белодробна хипертония на новороденото

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано проучване с две рамена при 59 новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН) или хипоксична дихателна недостатъчност (ХДХ) и новородени с риск за ПБХН с индекс на оксигенация (ИО) > 15 и < 60 . Първичната цел е оценка на ефикасността и безопасността на силденафил, приложен интравенозно, когато се добавя към инхалаторен азотен оксид (iNO) в сравнение с iNO самостоятелно.

Съставните първични крайни точки са честотата на неуспех от лечението, дефиниран като необходимост от допълнително лечение, насочено към ПБХН, необходимост от екстракорпорална мембранна оксигенция (ЕСМО) или смърт по време на проучването, както и продължителност на лечението с iNO след започване на интравенозно приложение на

изпитваното лекарство при пациентите без неуспех от лечението. Разликата в честотата на неуспех от лечението не е статистически значима между двете терапевтични групи (съответно 27,6% и 20,0% в групата с iNO + силденафил интравенозно и групата с iNO + плацебо). При пациентите без неуспех от лечението средната продължителност на лечение с iNO след започване на интравенозното приложение на изпитваното лекарство е една и съща, приблизително 4,1 дни, за двете терапевтични групи.

Съобщава се за нежелани събития, свързани с лечението и сериозни нежелани събития съответно при 22 (75,9%) и 7 (24,1%) участници в терапевтичната група с iNO + силденафил интравенозно и при съответно 19 (63,3%) и 2 (6,7%) участници в групата с iNO + плацебо. Най-често съобщаваните нежелани събития, свързани с лечението, са хипотония (8 [27,6%] участници), хипокалиемия (7 [24,1%] участници), анемия и синдром на отнемане на лекарството (4 [13,8%] участници за всяко) и брадикардия (3 [10,3%] участници) при терапевтичната група с iNO + силденафил интравенозно и пневмоторакс (4 [13,3%] участници), анемия, оток, хипербилирубинемия, повишен С-реактивен протеин и хипотония (3 [10,0%] участници за всяко) в терапевтичната група с iNO + плацебо (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Силденафил се резорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат за 30 до 120 минути (медиана 60 минути) при перорално приложение на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След трикратен перорален прием на силденафил AUC и C_{max} нарастват пропорционално на приетата доза в диапазона от 20 до 40 mg. След перорален прием на 80 mg три пъти дневно е наблюдавано по-голямо от пропорционално на дозата покачване на плазмените нива на силденафил. При пациенти с белодробна артериална хипертония пероралната бионаличност на силденафил след прием на 80 mg три пъти дневно е средно с 43% (90% CI: 27% - 60%) по-висока, отколкото при по-ниските дози.

Когато силденафил бъде приет по време на хранене скоростта на абсорбция намалява при средно забавяне в T_{max} 60 минути и средно понижение на C_{max} от 29%, но степента на абсорбция не се засяга значимо (намаляние на AUC с 11%).

Разпределение

Средният стационарен обем на разпределение (V_{ss}) на силденафил е 105 l, което показва разпределение в тъканите. След перорален прием на 20 mg три пъти дневно средната максимална обща плазмена концентрация в стационарно състояние на силденафил е приблизително 113 ng/ml. Силденафил и основният му циркулиращ N-дезметил-метаболит са приблизително 96% свързани с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини е независимо от общите лекарствени концентрации.

Биотрансформация

Клирънсът на силденафил се осъществява предимно чрез чернодробните микрозомни изоензими CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Главният циркулиращ метаболит се получава чрез N-деметиране на силденафил. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност подобен на силденафил и *in vitro* афинитет към ФДЕ5 приблизително 50% от този на основното лекарство. N-дезметил-метаболитът се метаболизира допълнително с терминален полуживот приблизително 4 часа. При пациенти с белодробна артериална хипертония плазмените концентрации на N-дезметил-метаболита са приблизително 72% от тези на силденафил след прием на 20 mg три пъти дневно (което означава, че приносът му към фармакологичното действие на силденафил е 36%). Допълнителният ефект върху ефикасността не е известен.

Елиминиране

Общият телесен клирънс на силденафил е 41 l/h, което води до полуживот в терминалната фаза 3-5 часа. След перорално или интравенозно приложение силденафил се екскретира под формата на метаболити предимно в изпражненията (приблизително 80% от приложената перорална доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст

Здрави доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) са имали намален клирънс на силденафил, което е довело до около 90% по-високи плазмени концентрации на силденафил и активния N-дезметил метаболит спрямо наблюдаваните при здрави по-млади доброволци (18-45 години). Поради възрастоообусловени разлики в свързването с плазмени протеини, съответното нарастване на плазмени концентрации на несвързания силденафил е с около 40%.

Бъбречна недостатъчност

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил не се е променила след прием на еднократна доза от 50 mg. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил се е понижил, което е довело до средно нарастване на AUC и C_{max} , съответно със 100% и 88%, спрямо съответна по възраст група доброволци без бъбречно увреждане. Освен това при лица с тежко бъбречно увреждане стойностите на AUC и C_{max} за N-дезметил-метаболита са значимо по-високи, съответно 200% и 79%, спрямо лица с нормална бъбречна функция.

Чернодробна недостатъчност

При доброволци с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh клас A и B) клирънсът на силденафил е понижен, което води до нарастване на AUC (85%) и C_{max} (47%) спрямо съответна по възраст група доброволци без чернодробно увреждане. В допълнение при пациенти с цироза стойностите на AUC и C_{max} за N-дезметил-метаболита са значимо по-високи, съответно със 154% и 87%, спрямо лица с нормална чернодробна функция. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

Популационна фармакокинетика

При пациенти с белодробна артериална хипертония средното стационарно състояние е с 20-50% по-високо в рамките на проучения дозов диапазон от 20-80 mg три пъти дневно, отколкото при здрави доброволци. Отчетено е удвояване на C_{max} спрямо здрави доброволци. Тези две наблюдения сочат по-нисък клирънс и/или по-висока перорална бионаличност на силденафил при пациенти с белодробна артериална хипертония в сравнение със здрави доброволци.

Педиатрична популация

От анализа на фармакокинетичния профил на силденафил при пациентите, включени в педиатрични клинични проучвания, се оказва, че телесното тегло е добър показател за прогнозиране на бионаличността на лекарството при деца. Стойностите на плазмения полуживот на силденафил са изчислени в интервала от 4,2 до 4,4 часа при телесно тегло от 10 до 70 kg и не показват разлики, които да са клинично значими. C_{max} след еднократна доза 20 mg силденафил, приложен перорално, е изчислена съответно на 49, 104 и 165 ng/ml за 70, 20 и 10 kg пациенти. C_{max} след еднократна доза 10 mg силденафил, приложен перорално, е изчислена съответно на 24, 53 и 85 ng/ml за 70, 20 и 10 kg пациенти. T_{max} е изчислено приблизително на 1 час и почти не зависи от телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни, базиращи се на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието не са разкрили специфичен риск за човека.

При малките на плъхове, третирани пре- и постнатално с 60 mg/kg силденафил, е наблюдаван по-малък брой на малките, по-ниско тегло на малките на първия ден и понижена 4-дневна преживяемост при експозиции, които са приблизително 50 пъти по-големи от очакваната експозиция при човека при прием на 20 mg три пъти дневно. Ефектите при неклиничните проучвания са наблюдавани при експозиции, за които се счита, че надхвърлят в достатъчна степен максималната експозиция при човека, което показва малко значение за клиничната употреба.

Не е имало нежелани реакции с възможна значимост за клиничната употреба, наблюдавани при животни при клинично значими нива на експозиция, които да не са наблюдавани и в клиничните изпитвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (PH 102)
Калциев хидрогенфосфат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 6 mPas
Титанов диоксид (E171)
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква по-особени условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 90 или 300 филмирани таблетки.
PVC-алуминиеви блистери с дозова единица на перфорираната блистерна опаковка, съдържаща 90 × 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърлянето.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1134/001
EU/1/16/1134/002
EU/1/16/1134/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 16 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom,
2900
Унгария

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysildecard 20 mg филмирани таблетки
силденафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg силденафил (като цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

90 филмирани таблетки
300 филмирани таблетки
90 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1134/001
EU/1/16/1134/002
EU/1/16/1134/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mysildecard 20 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mysildecard 20 mg филмирани таблетки
силденафил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mysildecard 20 mg филмирани таблетки силденафил (sildenafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mysildecard и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysildecard
3. Как да приемате Mysildecard
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mysildecard
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mysildecard и за какво се използва

Mysildecard съдържа активното вещество силденафил, което принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5).

Mysildecard понижава кръвното налягане в белите дробове посредством разширяване на кръвоносните съдове в белите дробове. Mysildecard се използва за лечение на високо кръвно налягане в кръвоносните съдове в белите дробове (белодробна артериална хипертония) при възрастни и деца и юноши на възраст от 1 до 17 години.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysildecard

Не приемайте Mysildecard

- ако сте алергични към силденафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате лекарства, съдържащи нитрати или донори на азотен оксид като амилнитрат ("клубна дрога"). Тези лекарства често се дават за облекчаване на гръдна болка (или стенокардия). Mysildecard може да причини сериозно засилване на ефектите на тези лекарства. Съобщете на Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства. Ако имате съмнения, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- ако приемате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тромбоемболична белодробна хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове в резултат на кръвни съсиреци). Доказано е, че ФДЕ5 инхибиторите, като силденафил, засилват ефекта на понижаване на кръвното налягане на това лекарство. Ако вземате риоцигуат или не сте сигурни, информирайте Вашия лекар.
- ако наскоро сте прекарали инсулт, миокарден инфаркт или имате сериозно чернодробно заболяване или много ниско кръвно налягане (<90/50 mmHg).
- ако приемате лекарство за лечение на гъбични инфекции като кетоконазол или итраконазол или лекарства, съдържащи ритонавир (за лечение на СПИН).
- ако някога сте имали загуба на зрение поради нарушение на кръвоснабдяването на зрителния нерв, наречено неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Mysildecard, ако Вие:

- имате заболяване, което се дължи на запушена или стеснена вена в белите дробове, както и на запушена или стеснена артерия
- имате тежък проблем със сърцето
- имате нарушена помпена функция на камерите на сърцето
- имате високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове
- имате ниско кръвно налягане в покой
- губите големи количества телесни течности (обезводняване), което може да се получи, когато се потите много или не приемате достатъчно течности. Това може да се случи, ако сте болни, с повишена температура, повръщане или диария.
- имате рядко наследствено очно заболяване (пигментозен ретинит)
- имате аномалия на еритроцитите (сърповидноклетъчна анемия), рак на кръвните клетки (левкемия), рак на костния мозък (мултиплен миелом) или заболяване или деформация на пениса
- в момента страдате от стомашна язва, нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия) или проблеми с кръвене от носа
- приемате лекарства за еректилна дисфункция.

При използване на ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, за лечение на еректилна дисфункция при мъже (ЕД) са съобщавани с неизвестна честота следните зрителни нежелани реакции; частично, внезапно, временно или трайно намаление или загуба на зрението на едното или двете очи.

Ако изпитате внезапно намаление или загуба на зрението, **спрете приема на Mysildecard и се свържете веднага с Вашия лекар** (вж. също точка 4)

Има съобщения за продължителна и понякога болезнена ерекция при мъже след прием на силденафил. Ако имате ерекция, която продължава повече от 4 часа, **спрете приема на Mysildecard и незабавно се свържете с Вашия лекар** (вижте също точка 4).

Специални предупреждения при пациенти с бъбречни и чернодробни проблеми

Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, тъй като може да е необходима корекция на дозата.

Деца

Mysildecard не трябва да се прилага при деца на възраст под 1 година.

Други лекарства и Mysildecard

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Лекарства, съдържащи нитрати или донори на азотен оксид като амилнитрат („клубна дрога“). Тези лекарства често се дават за облекчаване на стенокардия или гръдна болка (вижте точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mysildecard)
- Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако вече приемате риоцигуат (вж. точка 2).
- Друго лечение на белодробна хипертония (напр. босентан, илопрост)
- Ако приемате лекарства, съдържащи жълт кантарион (растителен лекарствен продукт), рифампицин (използван за лечение на бактериални инфекции), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал (използван, освен за друго, за лечение на епилепсия)
- Лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин), въпреки че те не водят до нежелани реакции
- Лекарства, съдържащи еритромицин, кларитромицин, телитромицин (това са антибиотици, употребявани за лечение на определени бактериални инфекции),

саквинавир (за лечение на СПИН) или нефазодон (за психическа депресия), тъй като може да е необходима корекция на Вашата доза.

- Лечение с алфа-блокери (напр. доксазозин) за високо кръвно налягане или проблеми с простатата, тъй като комбинацията от двете лекарства може да предизвика симптоми, водещи до понижаване на кръвното налягане (напр. замаяност, световъртеж).
- Лекарства, съдържащи сакубитрил/валсартан, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност.

Mysildecard с храна и напитки

Вие не трябва да пиете сок от грейпфрут по време на лечението с Mysildecard.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Mysildecard не трябва да се употребява по време на бременност, освен при строги показания.

Mysildecard не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал освен ако не използват подходящи контрацептивни методи.

Mysildecard преминава в майчиното мляко в много малко количество и не се очаква да навреди на Вашето дете.

Шофиране и работа с машини

Mysildecard може да причини замаяване и да засегне зрението. Вие трябва да знаете как реагирате на лекарството преди да шофирате или да работите с машини.

Mysildecard съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Mysildecard

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

При възрастни препоръчителната доза е 20 mg три пъти дневно (през интервал от 6 до 8 часа), приети с храна или на гладно.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години е или 10 mg три пъти на ден при деца и юноши ≤ 20 kg, или 20 mg три пъти на ден за деца и юноши > 20 kg, приети със или без храна. При деца не трябва да се прилагат по-високи дози. Това лекарство трябва да се използва, само ако се прилагат 20 mg три пъти на ден. Други лекарствени форми могат да бъдат по-подходящи за прилагане при пациенти ≤ 20 kg и други по-млади пациенти, които не са способни да поглъщат таблетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Mysildecard

Не трябва да приемате повече от лекарството, отколкото Ви е назначил Вашия лекар.

Ако приемете повече от назначеното количество от лекарството, свържете се незабавно с Вашия лекар. Приемът на по-голяма от предписаната доза Mysildecard може да повиши риска от известните нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да приемете Mysildecard

Ако забравите да вземете Mysildecard, вземете дозата си веднага щом се сетите, след това продължете приема на Вашето лекарство по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Mysildecard

Внезапното спиране на лечението с Mysildecard може да доведе до влошаване на оплакванията Ви. Не спирайте приема на Mysildecard, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това. Вашият лекар може да Ви каже да намалите дозата за няколко дни преди пълното му спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако получите някои от следните нежелани реакции, Вие трябва да спрете приема на Mysildecard и да се свържете веднага с лекар (вижте също точка 2):

- ако получите внезапно намаление или загуба на зрението (с неизвестна честота)
- ако получите ерекция, която продължава повече от 4 часа. Продължителна и понякога болезнена ерекция е съобщавана при мъже след прием на силденафил (с неизвестна честота).

Възрастни

Много често съобщавани нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са главоболие, зачервяване на лицето, нарушено храносмилане, диария и болка в ръцете или краката.

Често съобщавани нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) включват: подкожни инфекции, грипоподобни симптоми, възпаление на синусите, намален брой червени кръвни клетки (анемия), задръжка на течности, нарушения на съня, тревожност, мигрена, треперене, изтръпване и мравучкане на крайниците, усещане за парене, намалена чувствителност на кожата към допир, кръвене в задната част на окото, зрителни ефекти, замъглено виждане и чувствителност към светлина, ефекти върху цветното зрение, дразнене на окото, кръвясали/зачервени очи, световъртеж, бронхит, кръвене от носа, хрема, кашлица, запушен нос, стомашно възпаление, гастроентерит, киселини в стомаха, хемороиди, раздуване на корема, сухота в устата, косопад, зачервяване на кожата, нощни изпотявания, мускулни болки, болка в гърба и повишена телесна температура.

Нежелани реакции, съобщавани нечесто (могат да засегнат 1 на 100 души) включват: намалена острота на зрението, двойно виждане, необичайно усещане в окото, кръвене от пениса, наличие на кръв в семенната течност и/или урината и увеличение на гърдите при мъже.

Съобщавано е с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) и за кожен обрив и внезапно намаление или загуба на слуха, както и за понижаване на кръвното налягане.

Деца и юноши

Следните сериозни нежелани събития са съобщавани често (могат да засегнат до 1 на 10 души): пневмония, сърдечна недостатъчност, дясностранна сърдечна недостатъчност, сърдечен шок, високо кръвно налягане в белите дробове, гръдна болка, припадъци, инфекция на дихателните пътища, бронхит, вирусна инфекция в стомаха и тънките черва, инфекции на пикочните пътища и зъбни кариеси.

Следните сериозни нежелани събития са оценени като свързани с лечението и са съобщавани нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души): алергична реакция (напр. кожен обрив, подуване на лицето, устните и езика, свиркащи хрипове, затруднено дишане и преглъщане), гърчове,

неравномерен сърдечен ритъм, увреждане на слуха, задух, възпаление на храносмилателния тракт, свиркащо дишане поради нарушен приток на въздух.

Много често съобщавани нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са главоболие, повръщане, инфекция на гърлото, повишена температура, диария, грип и кръвотечение от носа.

Често съобщавани нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са гадене, повишена ерекция, пневмония и хрема.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mysildecard

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква по-особени условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mysildecard

- Активната съставка е силденафил. Всяка таблетка съдържа 20 mg силденафил (като цитрат).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (PH 102), калциев хидрогенфосфат ,
кроскармелоза натрий (вж. точка 2 „Mysildecard съдържа натрий“) и магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза (6 mPas), титанов диоксид (E171) и триацетин.

Как изглежда Mysildecard и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Mysildecard са бели и с кръгла форма. Те са маркирани с с М от едната страна и SL върху числото 20 от другата. Таблетките се предлагат в блистери в опаковки, съдържащи общо 90, 300 и (90 × 1) таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производители:
Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom,
2900,
Унгария

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België /Belgique/ / Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

UAB GL Pharma Vilnius
Tel.: +370 5 261 0705

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

G.L. Pharma Eesti OÜ
Tel.: +372 50 87 043

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64

France

Substipharm
Tél : +33 1 43181300

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

SIA G.L. Pharma Riga
Tel: +371 67887140

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

Aurobindo Pharma Romania SRL
Tel: 004021 361 1011

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.