

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mysildecard 20 mg filmovertukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertukket tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertukne tabletter.

En hvid, rund, bikonveks filmovertrukken tablet (ca. 6,5 mm diameter), præget med M på den ene side af tabletten og SL over 20 på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Voksne

Behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension klassificeret som WHO-funktionsklasse II og III, til at forbedre det fysiske funktionsniveau. Virkningen er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med bindevævssygdom.

#### Pædiatrisk population

Behandling af pædiatriske patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension. Virkning i form af forbedret fysisk funktionsniveau eller pulmonal hæmodynamik er set ved primær pulmonal hypertension og ved pulmonal hypertension i forbindelse med kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). I tilfælde af klinisk forværring på trods af Mysildecard-behandling, bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.

#### Dosering

##### Voksne

Den anbefalede dosis er 20 mg 3 gange dagligt. Lægen skal informere patienter, der glemmer at tage Mysildecard, om at tage dosis hurtigst muligt og derefter fortsætte med at tage den normale dosis. Patienterne må ikke tage dobbelt dosis for at kompensere for den glemte dosis.

##### Pædiatrisk population (1-17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år er den anbefalede dosis til patienter  $\leq 20$  kg 10 mg 3 gange dagligt, og til patienter  $> 20$  kg er dosis 20 mg 3 gange dagligt. Der bør ikke anvendes højere doser end de anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Tabletten med 20 mg bør ikke anvendes i de tilfælde, hvor der administreres 10 mg 3 gange dagligt hos yngre patienter. Andre lægemiddelformer er tilgængelige til administration til patienter  $\leq 20$  kg og andre yngre patienter som ikke kan synke tabletter.

#### Patienter, som får anden medicin

Generelt bør enhver dosisjustering kun foretages efter en omhyggelig vurdering af risk/benefit. Dosisjustering af sildenafil til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes til patienter i behandling med CYP3A4-hæmmere som erythromycin eller saquinavir. Dosisjustering til 20 mg 1 gang dagligt anbefales ved samtidig behandling med mere potente CYP3A4-hæmmere som clarithromycin, telithromycin og nefazodon. For samtidig behandling med sildenafil og de mest potente CYP3A4-hæmmere, se pkt. 4.3. Dosisjustering af sildenafil kan være påkrævet ved samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.5).

#### Særlige patientpopulationer

##### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Klinisk effekt målt på en 6 minutters gangdistance kan være mindre hos ældre patienter.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusiv svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

##### *Nedsat leverfunktion*

Initial dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Dosisjustering til 20 mg 2 gange dagligt bør overvejes efter omhyggelig risk/benefit-vurdering, og kun hvis behandlingen ikke er veltolereret.

Sildenafil er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

#### Pædiatrisk population (børn under ét år og nyfødte)

Uden for de godkendte indikationer må sildenafil ikke anvendes til nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte, eftersom fordelene ikke opvejer risici (se pkt. 5.1). Sildenafil's sikkerhed og virkning ved andre tilstande hos børn under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Afbrydelse af behandling

Data fra et begrænset antal antyder, at en pludselig afbrydelse af sildenafil-behandlingen ikke er forbundet med et forværret tilbagefald af pulmonal arteriel hypertension. For at undgå en potentiel pludselig klinisk forværring under seponering af behandling bør gradvis dosisreduktion overvejes. Tæt monitorering er anbefalet i seponeringsperioden.

#### Administration

Mysildecard er kun beregnet til oral anvendelse. Tabletterne skal tages med ca. 6-8 timers mellemrum med eller uden mad.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med nitrogenoxiddonorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater pga. nitraters hypotensive virkning (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, med guanylatcyklase-stimulatorer, som f.eks. riociguat, er kontraindikeret, da det kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

Kombination med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Patienter, som pga. non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret:

- Svært nedsat leverfunktion,
- Nyligt overstået slagtilfælde eller myokardieinfarkt.
- Svær hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg) ved initiering.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af sildenafil er ikke fastslået hos patienter med alvorlig pulmonal arteriel hypertension (funktionsklasse IV). Hvis det kliniske billede forværres, bør behandling, der er anbefalet i en mere alvorlig fase af sygdommen, overvejes (f.eks. epoprosterol) (se pkt. 4.2). Risk/benefit-ratio for sildenafil er ikke fastslået hos patienter med pulmonal arteriel hypertension funktionsklasse I efter WHO-klassifikation.

Studier med sildenafil er udført med typer af pulmonal arteriel hypertension, der er relateret til primær (idiopatisk) sygdom eller forbundet med bindevævssygdom eller kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1). Anvendelse til andre former for pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke.

I det langvarige pædiatriske studie, der blev forlænget, blev der observeret en øget forekomst af dødsfald hos patienter, der fik højere doser end de anbefalede. Derfor bør pædiatriske patienter med PAH ikke få doser, der overstiger de anbefalede (se også pkt. 4.2 og 5.1).

#### Retinitis pigmentosa

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med kendte arvelige degenerative sygdomme i retina, som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i retinas fosfodiesteraser), og dets anvendelse kan derfor ikke anbefales.

#### Vasodilaterende effekt

Ved ordination af sildenafil skal lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket af sildenafls lette til moderate vasodilaterende effekt, f.eks. hypotensive eller dehydrerede patienter eller patienter med svær venstre ventrikel udløbsostruktion eller autonom dysfunktion (se pkt. 4.4).

#### Kardiovaskulære risikofaktorer

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af sildenafil til mandlig erektil dysfunktion rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskæmisk attack,

hypertension og hypotension. De fleste, men ikke alle, af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af sildenafil uden seksuel aktivitet. Det har ikke været muligt at fastslå, om disse hændelser er direkte forbundet med disse eller andre faktorer.

### Priapisme

Sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Efter markedsføringen er der rapporteret forlænget erektion og priapisme ved brug af sildenafil. Patienten skal informeres om straks at søge læge, hvis en erektion varer længere end 4 timer. Hvis priapisme ikke behandles med det samme, kan det resultere i beskadigelse af penisvæv og permanent impotens (se pkt. 4.8).

### Vaso-okklusiv krise hos patienter med seglcelleanæmi

Sildenafil må ikke anvendes til patienter med pulmonal hypertension sekundært til seglcelleanæmi. I et klinisk studie blev tilfælde af vaso-okklusiv krise, der krævede indlæggelse, set hyppigere hos patienter, der fik sildenafil, end hos patienter, der fik placebo, hvilket førte til, at studiet blev afsluttet før tid.

### Synsrelaterede hændelser

Der er spontant rapporteret synsdefekter i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati, der er en sjælden tilstand, er både rapporteret spontant og i et observationsstudie i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Hvis der pludseligt opstår synsdefekt, skal behandlingen straks seponeres, og alternativ behandling bør overvejes (se pkt. 4.3).

### Alfa-blokkere

Det anbefales at udvise forsigtighed, når sildenafil anvendes hos patienter, der samtidigt anvender en alfa-blokker, idet dette hos følsomme patienter kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). For at mindske risikoen for udvikling af ortostatisk hypotension, bør patienterne være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafilbehandling initieres. Lægen bør informere patienten om, hvad han/hun skal gøre i tilfælde af ortostatiske hypotensive symptomer.

### Blødningsforstyrrelser

Studier med humane blodplader tyder på, at sildenafil kan forstærke den antikoagulerende effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der er ingen sikkerhedsinformation vedrørende anvendelsen af sildenafil til patienter med blødningslidelser eller aktive sår i mave-tarmkanalen. Sildenafil bør derfor kun anvendes til disse patienter efter omhyggelig risk/benefit-vurdering.

### Vitamin-K-antagonister

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan der være en potentiel øget risiko for blødning, når sildenafil initieres hos patienter, der allerede anvender en vitamin-K-antagonist, især hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sekundært til bindevævssygdom.

### Veneokklusiv sygdom

Der er ikke tilgængelige data vedrørende sildenafil til patienter med pulmonal hypertension i forbindelse med pulmonal veneokklusiv sygdom. Tilfælde af livstruende lungeødem er imidlertid

rapporteret ved brug af vasodilatorer (hovedsagelig prostacyclin) hos disse patienter. Som en konsekvens bør muligheden for en veneokklusiv sygdom overvejes, hvis der er tegn på lungeødem, når sildenafil anvendes hos patienter med pulmonal hypertension.

#### Anvendelse af sildenafil sammen med bosentan

Sildenafil's virkningsevne hos patienter, der allerede er i behandling med bosentan, er ikke påvist endegyldigt (se pkt. 4.5 og 5.1).

#### Samtidig anvendelse med andre PDE5-hæmmere

Sildenafil's sikkerhed og effekt ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere, herunder kombineret brug af sildenafil til erektil dysfunktion, er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension og samtidig anvendelse kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

#### Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Virkninger af andre præparater på sildenafil

##### *In vitro* studier

Sildenafil's metabolisme finder overvejende sted via CYP (cytokrom P450) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil, og induktorer af disse isoenzymer kan øge clearance af sildenafil. Dosisrekommandation se pkt. 4.2 og 4.3.

##### *In vivo* studier

Samtidig anvendelse af sildenafil og intravenøs epoprostenol er undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre lægemidler til pulmonal arteriel hypertension (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig anvendelse.

Sikkerhed og effekt af sildenafil ved samtidig anvendelse af andre PDE5-hæmmere er ikke undersøgt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4).

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata af pulmonal arteriel hypertension tyder på en reduktion af sildenafil's clearance og/eller en stigning i oral biotilgængelighed, ved administration sammen med CYP3A4-substrater og kombinationen af CYP3A4-substrater og beta-blokkere. Disse var de eneste faktorer med statistisk signifikant indvirkning på sildenafil's farmakokinetik hos patienter med pulmonal arteriel hypertension. Hos patienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater plus beta-blokker, var eksponeringen til sildenafil hhv. 43 % og 66 % højere sammenlignet med patienter, der ikke fik disse lægemidler. Sildenafil's eksponering var 5 gange højere ved dosis på 80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med en eksponering med en dosis på 20 mg 3 gange dagligt. Dette koncentrationsinterval dækker stigningen i sildenafil's eksponering set i specielt designede lægemiddelinteraktionsstudier med CYP3A4-hæmmere (undtagen med de mest potente af CYP3A4-hæmmerne som f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-induktorer ser ud til at have en betydelig indvirkning på farmakokinetikken af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension, hvilket er bekræftet i et *in-vivo* interaktionsstudie med CYP3A4-induktoren bosentan.

Samtidig anvendelse af bosentan (en moderat induktor af CYP3A4, CYP2C9 og muligvis af CYP2C19) 125 mg 2 gange dagligt og sildenafil 80 mg 3 gange dagligt (ved *steady-state*) i 6 dage gav et fald i sildenafil AUC på 63 % hos raske frivillige forsøgspersoner. En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med sildenafil hos voksne PAH-patienter, herunder et 12-ugers studie, der vurderede effekten og sikkerheden af 20 mg sildenafil oralt 3 gange dagligt som tillæg til en stabil dosis bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt), indikerede et fald i eksponeringen for sildenafil ved samtidig administration af bosentan, som svarede til det, der sås hos raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten af sildenafil bør overvåges nøje hos patienter, der samtidigt anvender potente CYP3A4-induktorer som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon og rifampicin.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450-hæmmer, ved *steady-state* (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafil  $C_{\max}$  på 300 % (4 gange) og en stigning i sildenafil plasma AUC på 1.000 % (11 gange). Efter 24 timer er sildenafil plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver anvendt alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. På baggrund af resultaterne af disse farmakokinetiske studier er samtidig indgift af sildenafil og ritonavir kontraindiceret hos patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved *steady-state* (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafil  $C_{\max}$  på 140 % og en stigning i sildenafil plasma AUC på 210 %. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik. Dosisrekommandation, se pkt. 4.2.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en moderat CYP3A4-hæmmer, i *steady-state* (500 mg 2 gange daglig i 5 dage) ses en 182 % stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Dosisrekommandation, se pkt. 4.2. Hos raske mandlige frivillige forsøgspersoner ses for azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , eliminationshastigheds-konstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Dosisjustering er ikke nødvendig. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en CYP450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer, en 56 % stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg). Dosisjustering er ikke nødvendig.

De mest potente af CYP3A4-hæmmerne såsom ketoconazol og itraconazol må forventes at have en effekt tilsvarende ritonavir (se pkt. 4.3). CYP3A4-hæmmere (som f.eks. clarithromycin, telithromycin og nefazodon) forventes at have en effekt, der ligger imellem ritonavir og CYP3A4-hæmmere (som f.eks. saquinavir eller erythromycin), formodet en 7-gange øgning i eksponering. Derfor anbefales dosisjustering ved anvendelse af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Populationsfarmakokinetiske analyser hos patienter med pulmonal arteriel hypertension tyder på, at samtidig anvendelse af beta-blokkere i kombination med CYP3A4-substrater kan resultere i en øget sildenafil-eksponering sammenlignet med anvendelse af CYP3A4-substrater alene.

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil. Dosisjustering er ikke nødvendig, men samtidig indtagelse af sildenafil og grapefrugtjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirker ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Samtidig administration af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel) påvirker ikke sildenafil farmakokinetik.

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten kan det muligvis give alvorlig interaktion med sildenafil (se pkt. 4.3).

#### Virkninger af sildenafil på andre lægemidler

##### In vitro studier

Sildenafil er en svag hæmmer af CYP-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ).

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke-specifikke fosfodiesterasehæmmere, såsom teophyllin eller dipyridamol.

##### In vivo studier

Der ses ingen signifikante interaktioner, når sildenafil (50 mg) anvendes sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil har ingen signifikant effekt på atorvastatins eksponering (AUC steg 11 %), hvilket tyder på at sildenafil ikke har en relevant klinisk effekt på CYP3A4.

Der ses ingen interaktioner mellem sildenafil (100 mg enkeltdosis) og acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlige maksimale koncentrationer af alkohol i blodet på 80 mg/dl (0,8 ‰).

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner gav sildenafil ved *steady-state* (80 mg 3 gange dagligt) en stigning i bosentans AUC på 50 % (125 mg 2 gange dagligt). En populationsfarmakokinetisk analyse af data fra et studie med voksne PAH-patienter, som fik baggrundsbehandling med bosentan (62,5 – 125 mg 2 gange dagligt), indikerede en stigning i AUC (20 % (95 % CI: 9,8 - 30,8) for bosentan ved samtidig administration af *steady-state* sildenafil (20 mg 3 gange dagligt), som er mindre end den, der ses hos raske frivillige forsøgspersoner ved samtidig administration af 80 mg sildenafil 3 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.1).

I et særligt interaktionsstudie, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås et yderligere fald i det systoliske blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Det tilsvarende fald i det diastoliske blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksfald var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner.

I 3 specifikke lægemiddel-interaktionsstudier blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig yderligere fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på hhv. 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig yderligere fald i blodtrykket i stående stilling på hhv. 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk ortostatisk hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope. Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos følsomme patienter føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdosis) påvirker ikke *steady-state* farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmeren saquinavir, som er et CYP3A4-substrat/hæmmer.

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxiddonorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Riociguat*: Prækliniske studier viste en additiv systemisk blodtryksænkende virkning, når PDE5-hæmmere blev kombineret med riociguat. I kliniske studier har riociguat vist sig at forstærke den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen evidens for en gunstig klinisk effekt af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat med PDE5-hæmmere, inklusive sildenafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Sildenafil har ingen klinisk betydende indvirkning på plasmaniveauerne af orale antikonceptiva (30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel).

Tilføjelse af en enkelt dosis sildenafil til sacubitril/valsartan ved *steady-state* hos patienter med hypertension var forbundet med en signifikant større reduktion af blodtrykket sammenlignet med administration af sacubitril/valsartan alene. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sildenafil initieres hos patienter, som behandles med sacubitril/valsartan.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder og prævention hos mænd og kvinder

På grund af manglende data om virkningen af sildenafil hos gravide kvinder bør Myseldecard ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sildenafil til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår ved graviditet og embryonets/fosterets udvikling. Dyreforsøg har påvist toksicitet med hensyn til den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Myseldecard bør pga. manglende data ikke anvendes til gravide, medmindre det er strengt nødvendigt.

#### Amning

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier med ammende kvinder. Data fra en enkelt ammende kvinde indikerer, at sildenafil og dets aktive metabolit N-desmethyilsildenafil udskilles i meget små mængder i human mælk. Der findes ingen tilgængelige kliniske data vedrørende bivirkninger hos ammede spædbørn, men de indtagne mængder forventes ikke at forårsage bivirkninger. Ordinerende læger bør nøje vurdere moderens kliniske behov for sildenafil samt eventuelle potentielle bivirkninger hos det ammede barn.

#### Fertilitet

Præ-kliniske data tyder ikke på særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle fertilitetsstudier (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Myseldecard påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske studier med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Myseldecard, inden de kører bil eller betjener maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sikkerhedsprofil

I det pivotale placebo-kontrollerede studie af sildenafil ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 207 patienter randomiseret til behandling med 20 mg, 40 mg eller 80 mg sildenafil 3 gange dagligt, og 70 patienter blev randomiseret til placebo. Behandlingsvarigheden var 12 uger. Totalt seponerede hhv. 2,9 %, 3,0 % og 8,5 % af patienterne behandlingen med 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil 3 gange dagligt sammenlignet med 2,9 % i placebogruppen. Af de 277 forsøgspersoner, som deltog i pivotalt-studiet, indgik 259 i det langvarige forlængelsesstudie. Der blev givet doser på op til 80 mg 3 gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt) og efter 3 år blev 87 % af 183 patienter behandlet med sildenafil 80 mg 3 gange dagligt.

I et placebo-kontrolleret studie af sildenafil som tillæg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriel hypertension blev i alt 134 patienter behandlet med sildenafil (i en fast dosistitrering, der startede fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter, hvor godt det blev tolereret) og epoprostenol; 131 patienter blev behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheden var 16 uger. For sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter var den samlede hyppighed for ophør med behandling pga. bivirkninger 5,2 % sammenlignet med 10,7 % hos de placebo/epoprostenol-behandlede patienter. De senest rapporterede bivirkninger, som forekommer hyppigere i sildenafil/epoprostenolgruppen, er okulær hyperæmi, sløret syn, tilstopning af næsen, svedtendens om natten, rygsmerter og mundtørhed. De kendte bivirkninger, som hovedpine, ansigtsrødme, smerter i ekstremiteterne og ødemer, ses hyppigere hos sildenafil/epoprostenol-behandlede patienter sammenlignet med placebo/epoprostenol-behandlede patienter. Af de patienter, der gennemførte det indledende studie, indgik 242 i et langvarigt forlængelsesstudie. Patienterne fik doser på op til 80 mg 3 gange dagligt og efter 3 år var 68 % af 133 patienter i behandling med sildenafil 80 mg 3 gange dagligt.

I to placebo-kontrollerede studier er bivirkningerne generelt milde til moderate. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (større eller lig med 10 %) for sildenafil sammenlignet med placebo er hovedpine, ansigtsrødme, dyspepsi, diarré og smerter i ekstremiteterne.

I et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil, stemte sikkerhedsdataene for sildenafil 20 mg 3 gange dagligt (anbefalet dosis) og for sildenafil 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis) overens med den sikkerhedsprofil for sildenafil, der er fastslået i tidligere studier med voksne med PAH.

### Bivirkningstabel

Bivirkninger, der forekommer hos  $\geq 1$  % af sildenafil-behandlede patienter, og som er hyppigere ( $\geq 1$  % forskel) for sildenafil i pivotalt-studiet eller i det sildenafilkombinerede datasæt for begge placebo-kontrollerede studier med pulmonal arteriel hypertension i doser på 20 mg, 40 mg eller 80 mg 3 gange dagligt, er anført i Tabel 1 nedenfor. Bivirkningerne er angivet efter klasse og frekvens (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  og  $< 1/100$ ), ikke kendt (kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er anført i kursiv.

**Tabel 1: Bivirkninger fra placebokontrollerede studier med sildenafil hos voksne med PAH og fra erfaring efter markedsføringen**

| <b>MedDRA-system organklasse (V 14.0)</b>                                    | <b>Bivirkning</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b><br>Almindelig                      | cellulitis, influenza, bronkitis, sinuitis, rinitis, gastroenteritis                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Blod og lymfesystem</b><br>Almindelig                                     | anæmi                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Metabolisme og ernæring</b><br>Almindelig                                 | væskeophobning                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psykiske forstyrrelser</b><br>Almindelig                                  | søvnløshed, angst                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Nervesystemet</b><br>Meget almindelig<br><br>Almindelig                   | hovedpine<br><br>migræne, tremor, paræstesi, brændende følelse, hypæstesi                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Øjne</b><br>Almindelig<br><br>Ikke almindelig<br><br>Ikke kendt           | retinablødning, nedsat syn, sløret syn, fotofobi, chromatopsia, cyanopsia, øjenirritation, okulær hyperæmi<br>uskarpt syn, dobbeltsyn, usædvanlig følelse i øjet<br>non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION)*, vaskulær okklusion i retina*, synsfeltdefekt* |
| <b>Øre og labyrint</b><br>Almindelig<br>Ikke kendt                           | vertigo<br>pludseligt høretab                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Vaskulære sygdomme</b><br>Meget almindelig<br>Ikke kendt                  | ansigtsrødme<br>hypotension                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b><br>Almindelig                         | epistaxis, hoste, tilstopning af næsen                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Mave-tarmkanalen</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig                    | diarré, dyspepsi<br>gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmoroider, oppustet abdomen, mundtørhed                                                                                                                                                                       |
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Almindelig<br>Ikke kendt                      | alopeci, erytem, svedtendens om natten<br>udslæt                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b><br>Meget almindelig<br>Almindelig   | ekstremitetssmerter<br>myalgi, rygsmerter                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nyrer og urinveje</b><br>Ikke almindelig                                  | hæmaturi                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Det reproduktive system og mammae</b><br>Ikke almindelig<br>Ikke kendt    | blødning fra penis, hæmospermi, gynækomasti<br>priapisme, kraftigere erektion                                                                                                                                                                                                |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b><br>Almindelig | pyreksi                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*Disse bivirkninger/hændelser er rapporteret hos patienter, der tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion (MED).

## Pædiatrisk population

I et placebo-kontrolleret studie med sildenafil til patienter i alderen 1-17 år med pulmonal arteriel hypertension blev i alt 174 patienter behandlet med enten lavdosis (10 mg til patienter > 20 kg, ingen patienter ≤ 20 kg fik lavdosis), middeldosis (10 mg til patienter ≥ 8-20 kg, 20 mg til patienter ≥ 20-45 kg, 40 mg til patienter > 45 kg) eller højdosis (20 mg til patienter ≥ 8-20 kg, 40 mg til patienter ≥ 20-45 kg, 80 mg til patienter > 45 kg) sildenafil og 60 blev behandlet med placebo.

Bivirkningsprofilen i det pædiatriske studie stemte stort set overens med den for voksne (se tabel 1). De hyppigste bivirkninger (med en frekvens ≥ 1 %) hos sildenafil-patienter (kombinerede doser) og med en frekvens på > 1 % i forhold til placebo-patienter var pyreksi, øvre luftvejsinfektioner (hver 11,5 %), opkastning (10,9 %), kraftigere erektion (herunder spontane erektioner hos drenge) (9,0 %), kvalme, bronkitis (hver 4,6 %), pharyngitis (4,0 %), næseflåd (3,4 %) samt pneumoni og rhinitis (hver 2,9 %).

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie, gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der fik aktiv behandling med sildenafil, fortsatte med det samme behandlingsregime, hvorimod forsøgspersonerne i placebogruppen i det kortvarige studie blev randomiseret til behandling med sildenafil.

De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret gennem det kortvarige og langvarige studie, var generelt de samme i det kortvarige studie. Bivirkninger, der blev rapporteret hos > 10 % af 229 forsøgspersoner, der blev behandlet med sildenafil (alle dosisgrupper, inklusive 9 patienter, som ikke fortsatte i det langvarige studie), var infektion i øvre luftveje (31 %), hovedpine (26 %), opkastning (22 %), bronkitis (20 %), pharyngitis (18 %), pyreksi (17 %), diarré (15 %) samt influenza og epistaxis (12 % hver). De fleste af disse bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad.

Der blev rapporteret alvorlige bivirkninger hos 94 (41 %) af de 229 forsøgspersoner, som fik sildenafil. Ud af de 94 forsøgspersoner, som rapporterede en alvorlig bivirkning, var 14/55 (25,5 %) forsøgspersoner i lavdosis-gruppen, 35/74 (47 %) i middeldosis-gruppen og 45/100 (45 %) i højdosis-gruppen. De hyppigste alvorlige bivirkninger, som forekom med en frekvens ≥ 1 % hos sildenafilpatienter (alle doser), var pneumoni (7,4 %), hjertesvigt og pulmonal hypertension (hver 5,2 %), infektion i øvre luftveje, (3,1 %), svigt af højre ventrikel og gastroenteritis (hver 2,6 %), synkope, bronkitis, bronkopneumoni og pulmonal arteriel hypertension (hver 2,2 %), brystsmerte og dental caries (hver 1,7 %) samt kardiogent shock, viral gastroenteritis og urinvejsinfektion (hver 1,3 %).

Følgende alvorlige bivirkninger blev betragtet som behandlingsrelaterede: enterocolitis, kramper, overfølsomhed, stridor, hypoxi, neurosensorisk døvhed og ventrikulær arytmi.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I enkelt dosisstudier på frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men hyppighed og sværhedsgrad er øget. Ved enkelt doser på 200 mg ses øget incidens af bivirkninger (hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen og synsforstyrrelser).

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner, og ikke udskilles i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologika. Lægemidler til erektil dysfunktion, ATC-kode: G04B E03.

#### Virkningsmekanisme

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP)-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet der er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Bortset fra tilstedeværelsen af dette enzym i corpus cavernosum i penis, er PDE5 også tilstede i muskulaturen i de pulmonale kar. Sildenafil øger derfor cGMP i de pulmonale vaskulære glatte muskelceller, med deraf følgende afslapning. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension kan dette føre til selektiv vasodilation af det pulmonale kredsløb, og i en mindre grad vasodilation i den systemiske cirkulation.

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro* studier har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange i forhold til PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Selektiviteten er 80 gange i forhold til PDE1 og mere end 700-gange i forhold til PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

Sildenafil giver let og forbigående fald i det systemiske blodtryk, som i de fleste tilfælde ikke kan opfattes som klinisk relevant. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med systemisk hypertension ses et gennemsnitlig fald fra *baseline* i det systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Efter kronisk dosering på 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses en mindre effekt i blodtryksreduktionen (en reduktion i både systolisk og diastolisk tryk på 2 mmHg). Ved den anbefalede dosis på 20 mg 3 gange dagligt ses ingen reduktion i det systoliske eller diastoliske tryk. Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg gav ingen klinisk relevant effekt på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner. Efter kronisk dosering af 80 mg 3 gange dagligt til patienter med pulmonal arteriel hypertension ses ingen klinisk relevant effekt på EKG.

I et klinisk studie af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (> 70 % stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk i hvile med hhv. 7 % og 6 % sammenlignet med *baseline*. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9 %. Sildenafil havde ingen effekt på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen i de forsnævrede koronararterier.

Milde og forbigående ændringer i farveskelnen (blå/grøn) ses hos visse patienter ved brug af Farnsworth-Munsell 100 skærtest 1 time efter indtagelse af 100 mg, men der ses ingen effekt 2 timer efter indtagelsen. Den formodede mekanisme bag denne ændring i farveskelnen er relateret til hæmningen af PDE6, som er involveret i lystransduktionskaskaden af retina. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphed eller kontrastfølsomheden. I et lille placebo-kontrolleret studie på patienter med dokumenteret tidlig aldersbetinget makulær degeneration (n = 9), sildenafil (100 mg enkeltdosis) ses der ingen signifikante ændringer i udførte synsundersøgelser (synsskarphed, farveskelnen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimeter og fotostress).

#### Klinisk effekt og sikkerhed

##### Effekt hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH)

Et randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie blev udført på 278 patienter med primær pulmonal hypertension, PAH forbundet med bindevævssygdom og PAH efterfulgt af kirurgisk

intervention af medfødte hjertelidelser. Patienterne blev randomiseret til 1 af 4 behandlingsgrupper: Placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg 3 gange dagligt. Af de 278 randomiserede patienter fik 277 patienter mindst 1 dosis af studiemedicinen. Studiepopulationen bestod af 68 (25 %) mænd og 209 (75 %) kvinder med en gennemsnitsalder på 49 år (alder 18-81 år) og *baseline* 6 minutters gangtest med en distance på mellem 100 og 450 meter inklusive (gennemsnit: 344 meter). 175 patienter (63 %) inkluderes med diagnosen primær pulmonal hypertension, 84 (30 %) med diagnosen PAH forbundet med bindevævssygdom og 18 (7 %) af patienterne med diagnosen PAH efterfulgt kirurgisk intervention af medfødt hjertelidelser. De fleste patienter var ved *baseline* klassificeret i WHO-funktionsklasse II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med en gennemsnitlig 6 minutters gangdistance på hhv. 378 meter og 326 meter ved *baseline*; færre patienter var i klasse I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) ved *baseline*. Patienter med venstre ventrikulær udrykningsfraktion < 45 % eller venstre ventrikulær forkortningsfraktion < 0,2 % blev ikke undersøgt.

Sildenafil (eller placebo) blev adderet patienternes standardbehandling, som kunne omfatte en kombination af antikoagulantia, digoxin, calciumkanalblokkere, diuretika eller oxygen. Brugen af prostacyclin, prostacyclin analoger og endothelinreceptorantagonister som tillægsbehandling samt arginin-tilskud var ikke tilladt. Patienter, som havde tidligere behandlingssvigt med bosentan, blev udelukket fra studiet.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 12 for en 6 minutters gangdistance (6MWD). En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i alle 3 sildenafil-dosis-grupper sammenlignet med placebo. Placebo-korrigeret stigning i 6MWD var 45 meter ( $p < 0,0001$ ), 46 meter ( $p < 0,0001$ ) og 50 meter ( $p < 0,0001$ ) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg. Der var ingen signifikant forskel i effekten mellem sildenafildoserne. For patienter med 6MWD < 325 meter ved *baseline* blev der set bedre effekt ved højere doser (placebo-korrigeret stigning på 58 meter, 65 meter og 87 meter for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt).

En statistisk signifikant stigning i 6MWD blev set i 20 mg dosisgruppe efter analyse i henhold til WHO-funktionsklasse. Placebokorrigeret stigning i gangdistance var 49 meter ( $p = 0,0007$ ) for klasse II og 45 meter ( $p = 0,0031$ ) for klasse III.

Forbedring i 6MWD var synlig efter 4 ugers behandling, og denne virkning blev opretholdt ved uge 8 og 12. Resultaterne var generelt konsistente i undergrupperne i henhold til ætiologi (primær og PAH forbundet med bindevævssygdom), WHO-funktionsklasse, køn, race, undersøgelsessted, middel PAP og PVRI.

Patienter på alle doser af sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) og pulmonal vaskulær modstand (PVR) sammenlignet med dem, der fik placebo. Placebokorrigeret behandlingseffekt af mPAP var -2,7 mmHg ( $p = 0,04$ ), -3,0 mmHg ( $p = 0,01$ ) og -5,1 mmHg ( $p < 0,0001$ ) for hhv. sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Placebokorrigeret behandlingseffekt af PVR var -178 dyn.sek/cm<sup>5</sup> ( $p = 0,0051$ ), -195 dyn.sek/cm<sup>5</sup> ( $p = 0,0017$ ) og -320 dyn.sek/cm<sup>5</sup> ( $p < 0,0001$ ) for hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt. Den procentvise reduktion i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) efter 12 uger for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt var proportionelt større end reduktionen i systemisk vaskulær modstand (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Effekten af sildenafil på mortalitet er ukendt.

En større procentdel af patienterne på alle 3 sildenafil-doser (28 %, 36 % og 42 % af patienterne, der fik hhv. 20 mg, 40 mg og 80 mg 3 gange dagligt) viste forbedring på mindst en WHO-funktionsklasse efter 12 uger sammenlignet med placebo (7 %). De respektive *odds-ratio* var 2,92 ( $p = 0,0087$ ), 4,32 ( $p = 0,0004$ ) og 5,75 ( $p = 0,0001$ ).

#### Data for langtidsoverlevelse i naiv population

De patienter, der blev inkluderet i det pivotale studie, var egnede til at indgå i et langvarigt, åbent, studie, der blev forlænget. Efter 3 år fik 87 % af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I

pivotalstudiet blev i alt 207 patienter behandlet med sildenafil, og status for patienternes langtids-overlevelse blev vurderet i mindst 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1, 2 og 3 års overlevelse hhv. 96 %, 91 % og 82 %. Ved *baseline* var overlevelse for patienter i WHO-funktionsklasse II efter 1, 2 og 3 år hhv. 99 %, 91 % og 84 %, og for patienter i WHO-funktionsklasse III hhv. 94 %, 90 % og 81 %.

#### Effekt hos voksne patienter med PAH (ved anvendelse sammen med epoprostenol)

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 267 patienter med PAH, som var stabiliseret på intravenøs epoprostenol. PAH-patienterne inkluderede dem med primær pulmonal arteriel hypertension (212/267, 79 %) og PAH associeret med bindevævssygdom (55/267, 21 %). De fleste patienter var klassificeret i WHO-funktionsklasse II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %). Få patienter var klasse I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) ved *baseline*. For nogle få patienter (5/267, 2 %) var WHO-funktionsklassen ukendt. Patienterne blev randomiserede til placebo eller sildenafil (i en fast dosistitrering, som starter fra 20 mg 3 gange dagligt til 40 mg og herefter 80 mg 3 gange dagligt alt efter hvor godt det blev tolereret) anvendt i kombination med intravenøs epoprostenol.

Det primære endepunkt for effekt var ændring fra *baseline* til uge 16 for en 6 minutters gangdistance. Der var et statistisk signifikant benefit ved sildenafil sammenlignet med placebo ved en 6 minutters gangdistance. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret øgning i gangdistancen på 26 meter til fordel for sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) ( $p = 0,0009$ ). Hos patienter med en *baseline* gangdistance på  $\geq 325$  m var behandlingseffekten 38,4 m til sildenafiles fordel. Hos patienter med en gangdistance på  $< 325$  m var behandlingseffekten 2,3 m til placebos fordel. Hos patienter med primær PAH var behandlingseffekten 31,1 m sammenlignet med 7,7 m hos patienter med PAH associeret med bindevævssygdom. Forskellen mellem resultaterne i disse randomiseringsundergrupper kan være opstået ved en tilfældighed, når den begrænsede forsøgsstørrelse tages i betragtning.

Patienter på sildenafil opnåede en statistisk signifikant reduktion i middel pulmonalt arterielt tryk (mPAP) sammenlignet med dem, der fik placebo. Der blev set en gennemsnitlig placebo-korrigeret behandlingseffekt på -3,9 mmHg til fordel for sildenafil (95 % CI: -5,7, -2,1) ( $p = 0,00003$ ). Et sekundært endepunkt var tid indtil klinisk forværring og var defineret som tiden fra randomisering til første forekomst af symptom på klinisk forværring (død, lungetransplantation, opstart af bosentan-behandling eller klinisk forværring, der krævede ændring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forlængede tiden indtil klinisk forværring af PAH signifikant sammenlignet med placebo ( $p = 0,0074$ ). 23 personer i placebogruppen (17,6 %) fik symptomer på klinisk forværring sammenlignet med 8 personer i sildenafilgruppen (6,0 %).

#### Langtids-overlevelsesdata på baggrund af epoprostol-studiet

Patienter, der deltog i studiet, hvor sildenafil blev anvendt i tillæg til epoprostol, kunne inkluderes i et åbent, langvarigt forlængelsesstudie. Efter 3 år fik 68 % af patienterne en dosis på 80 mg 3 gange dagligt. I alt 134 patienter blev behandlet med sildenafil i det indledende studie, og deres langtids-overlevelse blev vurderet i minimum 3 år. I denne population var Kaplan-Meier-estimer for 1-, 2- og 3-års overlevelse hhv. 92 %, 81 % og 74 %.

#### Effekt og sikkerhed hos voksne patienter med PAH (ved samtidig administration af bosentan)

Et randomiseret dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie blev udført hos 103 klinisk stabile patienter med PAH (WHO FC II og III), som havde fået behandling med bosentan i mindst 3 måneder. PAH-patienterne omfattede patienter med primær PAH og PAH forbundet med bindevævssygdom. Patienterne blev randomiseret til placebo eller sildenafil (20 mg 3 gange om dagen) i kombination med bosentan (62,5-125 mg 2 gange dagligt). Det primære virkningsendepunkt var ændring i 6MWD i forhold til *baseline* i uge 12. Resultaterne indikerer, at der ingen signifikant forskel er i den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i 6MWD med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) sammenlignet med placebo (hhv. 13,62 m (95 % CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95 % CI: -1,78 til 29,95)).

Der blev set forskelle i 6MWD hos patienter med primær PAH og patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom. Hos patienter med primær PAH (67 personer) var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* hhv. 26,39 m (95 % CI: 10,70 til 42,08) i sildenafilgruppen og 11,84 m (95 % CI: -8,83 til 32,52) i placebogruppen. Patienter med PAH forbundet med bindevævssygdom (36 personer) havde imidlertid en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på -18,32 m (95 % CI: -65,66 til 29,02) i sildenafilgruppen og 17,50 m (95 % CI: -9,41 til 44,41) i placebogruppen.

Samlet set var bivirkningerne generelt ens i de to behandlingsgrupper (sildenafil plus bosentan i forhold til bosentan alene) og stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil for sildenafil anvendt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Virkningen på mortalitet hos voksne med PAH

Et studie, der vurderede virkningen af forskellige dosisniveauer af sildenafil på mortalitet hos voksne med PAH, blev udført, efter at der i den langvarige forlængelse af det kliniske forsøg med pædiatriske patienter var blevet observeret en højere risiko for mortalitet hos pædiatriske patienter, som tog høje doser af sildenafil tre gange dagligt, baseret på legemsvægt, sammenlignet med dem, der tog en lavere dosis (se under Pædiatrisk population - Pulmonal arteriel hypertension - Data fra langvarige studier, der blev forlænget).

Studiet var et randomiseret, dobbeltblindet studie med parallelle grupper, der omfattede 385 voksne med PAH. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til én af de tre doseringsgrupper (5 mg tre gange dagligt (4 gange mindre end den anbefalede dosis), 20 mg tre gange dagligt (anbefalet dosis) og 80 mg tre gange dagligt (4 gange den anbefalede dosis)). Sammenlagt var flertallet af forsøgspersonerne PAH-behandlingsnaive (83,4 %). Hos de fleste af forsøgspersonerne var ætiologien for PAH idiopatisk (71,7 %). Den mest almindelige WHO-funktionsklasse var klasse III (57,7 % af forsøgspersonerne). Alle tre behandlingsgrupper var velafbalancerede, for så vidt angår demografi ved *baseline* for strataene PAH-behandlingshistorik og ætiologi for PAH samt WHO-funktionsklassekategorier.

Mortalitetsraten var 26,4 % (n = 34) for dosen på 5 mg tre gange dagligt, 19,5 % (n = 25) for dosen på 20 mg tre gange dagligt og 14,8 % (n = 19) med dosen på 80 mg tre gange dagligt.

#### Pædiatrisk population

##### *Pulmonal arteriel hypertension*

I alt 234 forsøgspersoner i alderen 1-17 år blev behandlet i et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter, placebokontrolleret klinisk studie med parallelle grupper. Forsøgspersonerne (38 % drenge og 62 % piger) havde en legemsvægt  $\geq 8$  kg, primær pulmonal hypertension (PPH) (33 %) eller PAH sekundært til kongenit hjertesygdom (systemisk-pulmonal shunt 37 %, kirurgisk intervention 30 %). I dette studie var 63 af 234 (27 %) af patienterne  $< 7$  år (sildenafil lavdosis = 2, middeldosis = 17, højdosis = 28, placebo = 16), og 171 af 234 (73 %) af patienterne var  $> 7$  år (sildenafil lavdosis = 40, middeldosis = 37, højdosis = 49, placebo = 44 se nedenfor). De fleste forsøgspersoner var WHO-funktionsklasse I (75/234, 32 %) eller II (120/234, 51 %) ved *baseline*. En mindre gruppe var funktionsklasse III (35/234, 15 %) eller IV (1/234, 0,4 %). For enkelte patienter var WHO-funktionsklassen ukendt (3/234, 1,3 %).

Patienterne var behandlings-naive for specifik PAH-behandling, og brug af prostacyclin, prostacyclin-analoger og endothelinreceptor-antagonister var ikke tilladt under studiet. Det var brugen af arginin-tilskud, nitrater, alfa-blokkere og potente CYP3A4-hæmmere heller ikke.

Det primære formål var at vurdere virkningen af 16-ugers kronisk behandling med oral sildenafil hos pædiatriske forsøgspersoner for at forbedre fysisk funktionsniveau bestemt ved *Cardiopulmonary Exercise Test* (CPET) hos forsøgspersoner, der udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen (n=115). Sekundære endepunkter inkluderede hæmodynamisk monitorering, symptomvurdering, WHO-funktionsklasse, ændring i baggrundsbehandling og måling af livskvalitet.

Forsøgspersonerne blev allokeret til en af tre sildenafil-behandlingsgrupper: lav- (10 mg), middel- (10-40 mg) eller højdosis (20-80 mg) regimer med sildenafil administreret 3 gange dagligt eller placebo. Dosis inden for hver gruppe afhang af legemsvægt (se pkt. 4.8). Andelen af forsøgspersoner, der fik anden medicin ved *baseline* (antikoagulantia, digoxin, calciumblokkere, diuretika og/eller oxygen) var sammenlignelig i den kombinerede sildenafil-gruppe (47,7 %) og placebogruppen (41,7 %).

Det primære endepunkt var procentvis ændring i maksimalt iltforbrug ( $VO_2$ ) fra *baseline* til uge 16 bestemt ved CPET-test af forsøgspersonerne i de kombinerede doseringsgrupper (se tabel 2). I alt 106 ud af 234 (45 %) forsøgspersoner kunne evalueres ved CPET, hvilket omfattede børn  $\geq 7$  år, som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre testen. Børn  $< 7$  år (kombinerede sildenafil-doser = 47, placebo = 16) kunne kun evalueres til sekundære endepunkter. Det gennemsnitlige maksimale iltforbrug ( $VO_2$ ) ved *baseline* var sammenligneligt i de 3 sildenafilgrupper (17,37-18,03 ml/kg/minut) og lidt højere i placebogruppen (20,02 ml/kg/minut). Resultaterne af hovedanalysen (sildenafilgrupperne vs. placebo) var ikke statistisk signifikante ( $p = 0,056$ ) (se tabel 2). Den estimerede forskel mellem den gennemsnitlige sildenafildosis og placebo var 11,33 % (95 % CI: 1,72-20,94) (se tabel 2).

**Tabel 2: Procentvis ændring i maksimal  $VO_2$  fra *baseline* i sildenafilgrupperne korrejeret for placebo**

| Behandlingsgruppe              | Estimeret forskel   | 95 % Konfidensinterval |
|--------------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Lavdosis</b><br>(n = 24)    | 3,81                | -6,11; 13,73           |
| <b>Middeldosis</b><br>(n = 26) | 11,33               | 1,72; 20,94            |
| <b>Højdosis</b><br>(n = 27)    | 7,98                | -1,64; 17,60           |
| <b>Total</b><br>(n = 77)       | 7,71<br>(p = 0,056) | -0,19; 15,60           |

Placebogruppen: n = 29.

Estimerer er baseret på ANCOVA og korrejeret for covariat *baseline* maksimal  $VO_2$ , ætiologi og vægtgruppe.

Dosisrelaterede forbedringer blev observeret for *pulmonary vascular resistance index* (PVRI) og det gennemsnitlige pulmonale arterietryk (mPAP). De grupper, der fik middel- eller højdosis sildenafil, udviste reduktion i PVRI sammenlignet med placebo på hhv. 18 % (95 % CI: 2 %-32 %) og 27 % (95 % CI: 14 %-39 %), mens der for lavdosis-gruppen ikke var signifikant forskel fra placebo (2 %). Middel- og højdosis-grupperne viste ændringer i mPAP fra *baseline* sammenlignet med placebo på hhv. -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9; 1,9) og -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4; -2,1), mens lavdosis-gruppen viste en lille forskel fra placebo (1,6 mmHg). Forbedringer blev set i kardielt indeks i alle tre behandlingsgrupper sammenlignet med placebo, hhv. 10 %, 4 % og 15 % for lav-, middel- og højdosis-grupperne.

Signifikant forbedring i funktionsklasse sås kun hos forsøgspersonerne i højdosis-gruppen sammenlignet med placebo. Odds ratio for lav-, middel- og højdosis-grupperne sammenlignet med placebo var hhv. 0,6 (95 % CI: 0,18 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75 6,69), og 4,52 (95 % CI: 1,56 13,10).

#### Data fra langvarige studier, der blev forlænget

Af de 234 pædiatriske patienter, der blev behandlet i det kortvarige, placebokontrollerede studie, gik 220 forsøgspersoner videre til det langvarige forlængelsesstudie. Forsøgspersoner, der havde været i placebogruppen i det kortvarige studie, blev randomiseret til behandling med sildenafil. Forsøgspersoner, der vejede  $\leq 20$  kg, blev inkluderet i middel- eller højdosisgruppen (1:1), mens forsøgspersoner, der vejede  $> 20$  kg, blev inkluderet i lav-, middel- eller højdosisgruppen (1:1:1). Af

de i alt 229 forsøgspersoner, der fik sildenafil, var henholdsvis 55, 74 og 100 af forsøgspersonerne i lav-, middel- og højdosisgrupperne. På tværs af det kortvarige og langvarige studie var den samlede behandlingsvarighed fra starten af den dobbeltblindede behandling af individuelle forsøgspersoner fra 3 til 3.129 dage. I sildenafil-gruppen var den gennemsnitlige varighed af sildenafil-behandlingen 1.696 dage (eksklusive de 5 forsøgspersoner, som fik placebo i en dobbeltblindet fase, og som ikke blev behandlet i det langvarige forlængelsesstudie).

Kaplan-Meier-estimat af overlevelse efter 3 år for patienter > 20 kg ved *baseline* var hhv. 94 %, 93 % og 85 % for lav-, middel- og højdosis-grupperne. For patienter ≤ 20 kg ved *baseline* var overlevelsese-estimerne hhv. 94 % og 93 % for middel- og højdosis-grupperne (se pkt. 4.4 og 4.8).

Under studiet blev der rapporteret i alt 42 dødsfald, enten under behandlingen eller rapporteret i forbindelse med opfølgningen vedrørende overlevelse. 37 dødsfald forekom før datamonitoreringskomiteens beslutning om at titrere dosen hos forsøgspersoner til et lavere niveau, baseret på en observeret ubalance i mortalitet ved stigende sildenafil-doser. Af disse 37 dødsfald var antallet (%) af dødsfald 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) og 22/100 (22 %) i grupperne, som fik sildenafil i henholdsvis lav, middel og høj dosis. Yderligere 5 dødsfald blev efterfølgende rapporteret. Dødsårsagerne var relateret til PAH. Der bør ikke anvendes højere doser end den anbefalede til pædiatriske patienter med PAH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Maksimal VO<sub>2</sub> blev vurderet 1 år efter, det placebokontrollerede studie startede. Af de forsøgspersoner, der havde fået sildenafil, og som udviklingsmæssigt var i stand til at udføre CPET-testen, havde 59/114 (52 %) forsøgspersoner ikke vist forværring i maksimal VO<sub>2</sub> fra initieringen af sildenafil-behandlingen. Tilsvarende havde 191 af de 229 forsøgspersoner (83 %), som havde fået sildenafil, enten holdt eller forbedret deres WHO-funktionsklasse ved vurdering efter 1 år.

#### *Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte*

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppeforsøg med 2 arme hos 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos den nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirationssvigt (HRF) og med risiko for PPHN med et oxygeneringsindeks (OI) > 15 og < 60. Det primære formål var at vurdere virkningen og sikkerheden af intravenøs sildenafil, som tillæg til inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) sammenlignet med iNO alene.

De sideordnede, primære endepunkter var forekomsten af behandlingssvigt, defineret som behov for yderligere behandling mod PPHN, behov for ekstrakorporal membranoxxygenering (ECMO) eller død under forsøget, og tid på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin hos patienter uden behandlingssvigt. Forskellen i forekomsten af behandlingssvigt var ikke statistisk signifikant mellem de to behandlingsgrupper (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i gruppen, der fik iNO + intravenøs sildenafil, og gruppen, der fik iNO + placebo). For patienter uden behandlingssvigt var gennemsnitstiden på iNO-behandling efter initiering af den intravenøse forsøgsmedicin den samme, cirka 4,1 dage, for de 2 behandlingsgrupper.

Der blev indberettet behandlingsrelaterede bivirkninger og alvorlige bivirkninger hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) forsøgspersoner i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og henholdsvis 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) forsøgspersoner i gruppen, der fik iNO + placebo. De mest almindeligt indberettede behandlingsrelaterede bivirkninger var hypotension (8 [27,6 %] forsøgspersoner), hypokaliæmi (7 [24,1 %] forsøgspersoner), anæmi og nedtrapningssyndrom (4 [13,8 %] forsøgspersoner på hver) og bradykardi (3 [10,3 %] forsøgspersoner) i behandlingsgruppen med iNO + intravenøs sildenafil, og pneumothorax (4 [13,3 %] forsøgspersoner), anæmi, ødem, hyperbilirubinæmi, forhøjet C-reaktivt protein og hypotension (3 [10,0 %] forsøgspersoner på hver) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitligt 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41 % (fra 25-63 %). Efter oral indgift af 3 daglige doser af sildenafil øges AUC og  $C_{\max}$  proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (20-40 mg). Efter orale doser på 80 mg 3 gange dagligt ses en stigning i sildenafil's plasmaniveauer, der er en anelse højere end proportionale med dosis. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er den gennemsnitlige orale biotilgængelighed for sildenafil efter 80 mg 3 gange dagligt 43 % (90 % CI: 27-60 %) højere sammenlignet med de lavere doser.

Når sildenafil tages sammen med føde reduceres absorptionshastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i  $t_{\max}$  på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af  $C_{\max}$  på 29 %, men absorptionsgraden er imidlertid ikke signifikant påvirket (AUC faldt med 11 %).

### Fordeling

Det gennemsnitlige *steady-state* fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter orale doser på 20 mg 3 gange dagligt er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ved *steady-state* ca. 113 ng/ml. Sildenafil og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit er omtrent 96 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af de totale lægemiddelkoncentrationer.

### Biotransformation

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesterase-selektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50 % af moderstoffet. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer. Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er plasmakoncentrationerne af N-desmethylmetabolitten ca. 72 % af sildenafil's efter 20 mg 3 gange dagligt (overført til et 36 % bidrag til sildenafil's farmakologiske effekt). Den efterfølgende effekt på virkningen er ukendt.

### Elimination

Sildenafil's totale clearance er 41 l/time med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80 % af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13 % af indgivet oral dosis).

### Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

#### Ældre

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90 % højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40 %.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken af sildenafil ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) reduceres sildenafil's clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og  $C_{\max}$  på hhv.

100 % og 88 % sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og  $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylnmetabolitten signifikant forhøjede, hhv. 200 % og 79 % hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

#### Nedsat leverfunktion

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B) reduceres sildenafilens clearance, hvilket giver stigninger i AUC (85 %) og  $C_{\max}$  (47 %) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat leverfunktion. AUC og  $C_{\max}$ -værdierne for N-desmethylnmetabolitten er yderligere signifikant forhøjet med hhv. 154 % og 87 % hos cirrotiske forsøgspersoner sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion.

#### Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonal arteriel hypertension er de gennemsnitlige *steady-state* koncentrationer 20-50 % højere end de undersøgte doser på 20-80 mg 3 gange dagligt sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Der er en fordobling af  $C_{\min}$  sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner. Begge fund antyder en lavere clearance og/eller en højere oral biotilgængelighed af sildenafil hos patienter med pulmonal arteriel hypertension sammenlignet med raske frivillige forsøgspersoner.

#### Pædiatrisk population

Analyse af den farmakokinetiske profil for sildenafil til patienter, der indgik i kliniske forsøg med pædiatriske patienter, viser, at legemsvægt er en god parameter til at forudsige eksponeringen hos børn. Plasmahalveringstiden for sildenafil blev estimeret til 4,2-4,4 timer i området 10-70 kg legemsvægt og viste ikke forskelle af klinisk relevans. Efter enkeltdosis på 20 mg oral sildenafil blev  $C_{\max}$  estimeret til hhv. 49, 104 og 165 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg. Efter enkeltdosis på 10 mg oral sildenafil blev  $C_{\max}$  estimeret til hhv. 24, 53 og 85 ng/ml for patienter, der vejede 70, 20 og 10 kg.  $T_{\max}$  blev estimeret til ca. 1 time og var stort set uafhængig af legemsvægt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet og udvikling.

Hos rotteunger, som blev behandlet præ- og postnalt med 60 mg/kg sildenafil, ses en mindre kuldstørrelse, en lavere fødselsvægt på dag 1 og et fald i overlevelse efter 4 dage ved eksponering, som er cirka 50 gange den forventede humane dosis på 20 mg 3 gange dagligt. I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale eksponering. Disse virkninger vurderes derfor af ringe relevans ved klinisk brug.

Efter eksponering, der svarer til human-terapeutiske doser, blev der i dyreforsøg ikke set bivirkninger, der anses for relevante for den kliniske anvendelse, som ikke også var set i kliniske studier.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (PH 102)  
Calciumhydrogenphosphat

Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose 6 mPas  
Titandioxid (E171)  
Triacetin

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-Al blisterpakker indeholdende 90 eller 300 filmovertrukne tabletter.  
PVC-Al blistere enhedsdosis perforeret blisterpakke indeholdende 90 × 1 filmovertrukket tablet

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for destruktion.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 15 september 2016

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

**09/2016**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE ELLER, NÅR EN SÅDAN IKKE FINDES, PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mysildecard 20 mg filmovertukne tabletter  
sildenafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertukket tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet

90 filmovertukne tabletter  
300 filmovertukne tabletter  
90 × 1 filmovertukket tablet

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Mysildecard 20 mg tablet

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTER</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

Mysildecard 20 mg filmovertrukne tabletter  
sildenafil

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Viartis Limited

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

LOT

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANDET</b> |
|-----------------|

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Mysildecard 20 mg filmovertrukne tabletter** sildenafil

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Mysildecard
3. Sådan skal De tage Mysildecard
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Mysildecard indeholder sildenafil, der hører til en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfodiesterase-type 5- (PDE5)-hæmmere.

Mysildecard nedsætter blodtrykket i lungerne ved at udvide blodkarrene i lungerne.

Mysildecard anvendes til at behandle voksne, børn og unge fra 1-17 år med for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne (pulmonal arteriel hypertension).

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Mysildecard**

##### **Tag ikke Mysildecard**

- hvis De er allergisk over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mysildecard (angivet i afsnit 6).
- hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin gives ofte til lindring af smerter i brystet (eller "angina pectoris"). Mysildecard kan øge disse præparaters virkning i uønsket, alvorlig grad. Fortæl Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- hvis De tager riociguat. Dette lægemiddel bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i lungerne) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (højt blodtryk i lungerne som følge af blodpropper). PDE5-hæmmere, så som sildenafil, har vist sig at øge den blodtrykssænkende virkning af denne medicin. Tal med Deres læge hvis De tager riociguat eller er usikker.
- hvis De for nylig har haft et slagtilfælde, eller et hjerteanfald, eller hvis De har svær leversygdom eller meget lavt blodtryk (<90/50 mmHg).

- hvis De tager medicin til behandling af svampeinfektioner som f.eks. ketoconazol eller itraconazol eller medicin som indeholder ritonavir (mod hiv).
- hvis De på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af problemer med blodtilførslen til nerven i øjet, tilstanden kaldes non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Mysildecard, hvis De

- har sygdom forårsaget af blokeret eller forsnævret vene i lungerne og ikke en blokeret eller forsnævret arterie.
- har et alvorligt hjerteproblem.
- har problemer med, at hjertekamrene ikke pumper normalt.
- har for højt blodtryk i blodkarrene i lungerne.
- har lavt blodtryk i hvile.
- har mistet store mængder væske (dehydrering), dette kan ske, hvis De sveder meget, eller hvis De ikke drikker nok væske. Det kan ske, hvis De er syg med feber, kaster op eller har diarré.
- har en sjælden, arvelig øjensygdom (*retinitis pigmentosa*).
- har unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (myelomatose/multipelt myelom)
- har en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis.
- for tiden har mavesår eller har blødningsforstyrrelse (som f.eks. hæmofili) eller hyppigt får næseblod.
- tager medicin for impotens (erektil dysfunktion).

Når PDE5-hæmmere, herunder sildenafil, anvendes til behandling af rejsningsproblemer hos mænd, er der med ukendt hyppighed set bivirkninger, der påvirker synet: delvist, pludseligt, midlertidigt eller permanent nedsat syn eller synstab på det ene eller begge øjne.

Hvis De oplever pludseligt nedsat syn eller synstab, **skal De stoppe med at tage Mysildecard og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil. Hvis De får erektion, som varer længere end 4 timer, **skal De stoppe med at tage Mysildecard og straks kontakte Deres læge** (se også afsnit 4).

*Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer*

Fortæl lægen, hvis De har nyre- eller leverproblemer, da dosis måske skal justeres.

### Børn

Mysildecard bør ikke gives til børn under 1 år.

### Brug af anden medicin sammen med Mysildecard

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

- medicin der indeholder nitrater eller såkaldte nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"). Denne type medicin bruges ofte til lindring af angina pectoris eller "brystsmerter" (se afsnit 2 Før De tager Mysildecard).
- Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du allerede tager medicin der indeholder riociguat (se afsnit 2).
- behandling af pulmonal hypertension (f.eks. bosentan eller iloprost).
- medicin, der indeholder perikon (naturmedicin), rifampicin (mod tuberkulose), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital (bruges bl.a. til behandling af epilepsi).
- blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin), selv om det ikke resulterede i bivirkninger.

- medicin, der indeholder erythromycin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til at behandle visse typer bakterieinfektioner), saquinavir (mod hiv) eller nefazodon (mod depression), da dosis måske skal justeres.
- alfa-blokker (f.eks. doxazosin) til behandling af for højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret blærehalskirtel (prostata), da kombination af disse to lægemidler kan give symptomer på grund af blodtryksnedsættelse (f.eks. svimmelhed).
- medicin, der indeholder sacubitril/valsartan, som bruges til behandling af hjertesvigt.

### **Brug af Mysildecard sammen med mad og drikke**

De må ikke drikke grapefrugtjuice, mens De er i behandling med Mysildecard.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager Mysildecard. Mysildecard må kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt. Mysildecard må ikke gives til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre der anvendes sikker prævention.

Mysildecard udskilles i modermælken i meget små mængder og forventes ikke at skade barnet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mysildecard kan give svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan De reagerer på medicinen, inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

### **Mysildecard indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal De tage Mysildecard**

Tag altid Mysildecard nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Til voksne er den sædvanlige dosis 20 mg 3 gange dagligt (taget med 6-8 timers mellemrum). Tabletten tages sammen med eller uden mad.

### **Brug til børn og unge**

Den anbefalede dosis til børn og unge i alderen 1-17 år er 10 mg 3 gange dagligt ved legemsvægt 20 kg eller derunder og 20 mg 3 gange dagligt ved legemsvægt over 20 kg. Mysildecard kan tages sammen med eller uden mad. Der må ikke anvendes højere doser til børn. Denne medicin må kun anvendes i de tilfælde, hvor dosis er 20 mg 3 gange dagligt. Andre lægemiddelformer kan være bedre egnet til patienter ved legemsvægt 20 kg eller derunder og yngre patienter som ikke kan synke tabletter.

### **Hvis De har taget for meget Mysildecard**

De må ikke tage mere medicin, end Deres læge har foreskrevet.

Kontakt straks lægen, hvis De tager mere medicin, end lægen har foreskrevet. Hvis De tager mere Mysildecard, end De skal, kan det øge risikoen for bivirkninger.

### **Hvis De har glemt at tage Mysildecard**

Hvis De glemmer at tage Mysildecard, så tag en dosis, så snart De kommer i tanke om det, og fortsæt så med at tage Deres medicin til den sædvanlige tid. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis De holder op med at tage Mysildecard**

Hvis De pludseligt stopper med at tage Mysildecard, kan Deres symptomer blive forværret. Stop ikke med at tage Mysildecard, medmindre det sker i samråd med lægen. Lægen vil bede Dem om at nedsætte dosis over nogle få dage, førend De standser behandlingen fuldstændigt.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis De oplever en af følgende bivirkninger, skal De stoppe med at tage Mysildecard og straks søge læge (se også afsnit 2):

- pludseligt nedsat syn eller synstab (hyppighed er ukendt)
- erektion, som varer uafbrudt i mere end 4 timer. Vedvarende og til tider smertefuld erektion er set hos mænd efter indtagelse af sildenafil (hyppighed er ukendt).

##### Voksne

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine, rødmen i ansigtet, mavebesvær, diarré og smerter i arme og ben.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter) er: Infektion under huden, influenzalignende symptomer, bihulebetændelse, nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel), væskeansamling, søvnbesvær, angst, migræne, rysten, prikkende og stikkende fornemmelse, brændende fornemmelse, nedsat følesans, blødning bag i øjet, påvirkning af synet, sløret syn og lysfølsom, ændret farvesyn, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, svimmelhed, bronkitis, næseblod, løbende næse, hoste, tilstoppet næse, mavekatar, maveonde, hjertebanken, hæmorroider, oppustet mave, mundtørhed, hårtab, rødmen af huden, svedtendens om natten, muskelsmerter, rygsmarter, forhøjet legemstemperatur.

Ikke almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: nedsat skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, blødning fra penis, blod i sæden og/eller urinen samt forstørrelse af brysterne hos mænd.

Hududslæt og pludselig hørenedsættelse eller døvhed og for lavt blodtryk er også set (hyppighed er ukendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

##### Børn og unge

Følgende alvorlige bivirkninger er almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): lungebetændelse, hjertesvigt, højresidigt hjertesvigt, shock pga. hjerteproblemer, højt blodtryk i lungerne, smerter i brystet, besvimelse, infektion i luftvejene, bronkitis, virusinfektion i maven og tarmen, urinvejsinfektion og huller i tænderne.

Følgende alvorlige bivirkninger betragtes som forbundet med behandlingen og er ikke almindelige (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter): allergisk reaktion (såsom hududslæt, hævelser i ansigt, læber og tunge, hvæsende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og synkebesvær), kramper, uregelmæssig puls, nedsat hørelse, åndenød, betændelseslignende reaktion i mave-tarmkanalen og hvæsende vejrtrækning pga. blokering af luftvejene.

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 patienter): hovedpine, opkastning, halsbetændelse, feber, diarré, influenza og næseblod.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 patienter): kvalme, hyppigere, forlænget eller kraftigere erektion, herunder spontan erektion, lungebetændelse og løbenæse.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen (efter EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Mysildecard indeholder**

- Aktivt stof: sildenafil. Hver tablet indeholder 20 mg sildenafil (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose (PH 102), calciumhydrogenfosfat, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Mysildecard indeholder natrium") og magnesiumstearat.  
Filmovertræk: Hypromellose (6 mPas), titandioxid (E171) og triacetin.

### **Udseende og pakningsstørrelse**

Mysildecard filmovertrukne tabletter er hvide og runde. Tabletterne er mærket M på den ene side og SL over 20 på den anden side. Tabletterne findes i blistere i pakninger med 90, 300 og (90 × 1) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:**

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

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

#### **Fremstiller :**

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

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**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**

Viatis CZ s.r.o

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis 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**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Substipharma

Tél: +33 1 43181300

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

Aurobindo Pharma Romania SRL

Tel: 004021 361 1011

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**

SIA G.L. Pharma Riga

Tel: +371 67887140

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.