

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysildecard 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σιλδεναφίλης, (ως κιτρικό άλας).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο λευκού χρώματος (διαμέτρου περίπου 6,5 mm), το οποίο φέρει την επισήμανση M στη μία πλευρά του δισκίου και την επισήμανση SL των 20 στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κατηγορίας II και III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με στόχο τη βελτίωση ικανότητας για άσκηση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και στην πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με νοσήματα του συνδετικού ιστού (connective tissue disease - CTD).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση ή στις πνευμονικές αιμοδυναμικές παραμέτρους σε πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς παρά τη θεραπεία με Mysildecard, θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (TID). Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλέψουν τους ασθενείς που ξέχασαν να λάβουν το Mysildecard να πάρουν τη δόση το συντομότερο δυνατό και κατόπιν να συνεχίσουν με τη φυσιολογική δοσολογία. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Παιδιατρικός πληθυσμός (1 έτους έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 1 και 17 ετών, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ≤ 20 kg είναι 10 mg τρεις φορές ημερησίως και για ασθενείς > 20 kg είναι 20 mg τρεις φορές ημερησίως. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1). Τα δισκία των 20 mg δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις όπου δόσεις 10 mg TID θα πρέπει να χορηγούνται σε νεότερους ασθενείς. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι διαθέσιμες για χορήγηση σε ασθενείς ≤ 20 kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν δύνανται να καταπιούν τα δισκία.

Ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Γενικά, οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, όταν η σιλденаφίλη συγχωρηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αναστολείς του CYP3A4, όπως ερυθρομυκίνη ή σακουιναβίρη. Η μείωση της δοσολογίας σε 20 mg μια φορά ημερησίως συνιστάται σε περίπτωση συγχωρήγησης πιο ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη. Για τη χρήση της σιλденаφίλης με τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, βλ. παράγραφο 4.3. Προσαρμογή της δόσης της σιλденаφίλης πιθανόν να χρειαστεί κατά τη συγχωρήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η κλινική αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, πιθανόν να είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας έναρξης στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Child-Pugh A και B). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε 20 mg δύο φορές ημερησίως, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, μόνο εάν η θεραπεία δεν είναι καλώς ανεκτή.

Η σιλденаφίλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους και νεογνά)

Εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων, η σιλденаφίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού, καθώς οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι από τα οφέλη (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης σε άλλες παθήσεις σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Διακοπή της θεραπείας

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η ξαφνική διακοπή της σιλδεναφίλης δεν σχετίζεται με ανακλαστική επιδείνωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, για την αποφυγή πιθανής αιφνίδιας κλινικής επιδείνωσης κατά τη διακοπή της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης. Συνιστάται εντατική παρακολούθηση κατά το διάστημα διακοπής της θεραπείας.

Τρόπος χορήγησης

Το Mysildecard είναι για χρήση από του στόματος μόνο. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου κάθε 6 με 8 ώρες, με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρώδη σε οποιαδήποτε μορφή, λόγω των υποτασικών αποτελεσμάτων των νιτρωδών (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση των αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου της σιλδεναφίλης, με διεγέρτες γουανυλικής κυκλάσης, όπως η ριοσιγουάτη, αντενδείκνυται διότι ενδέχεται να οδηγήσει σε υπόταση με κλινική συμπτωματολογία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με απώλεια της όρασης στον ένα οφθαλμό λόγω μη-αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION), ανεξάρτητα από το αν το συμβάν αυτό έχει συσχετισθεί ή όχι με προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ασφάλεια της σιλδεναφίλης δεν έχει μελετηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών και επομένως η χρήση της αντενδείκνυται:

- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Πρόσφατο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) κατά την έναρξη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα της σιλδεναφίλης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λειτουργική κατηγορία IV). Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί, θα πρέπει να εξεταστούν άλλες θεραπείες, οι οποίες συνιστώνται στο σοβαρό στάδιο της ασθένειας (π.χ. eroprostenol) (βλ. παράγραφο 4.2). Η σχέση οφέλους / κινδύνου της σιλδεναφίλης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς οι οποίοι έχει εκτιμηθεί ότι έχουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες με σιλδεναφίλη σε μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενες με πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, νόσο του συνδετικού ιστού ή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση της σιλδεναφίλης σε άλλες μορφές της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης δεν συνιστάται.

Στη μακράς διάρκειας παιδιατρική μελέτη επέκτασης, παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η ασφάλεια της σιλδεναφίλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές αμφιβληστροειδοπάθειες, όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (μια μειονότητας αυτών των ασθενών παρουσιάζουν γενετικές ανωμαλίες στις αμφιβληστροειδικές φωσφοδιεστεράσες), και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

Αγγειοδιασταλτική δράση

Με τη συνταγογράφηση της σιλδεναφίλης, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει με προσοχή εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεασθούν δυσμενώς από την ήπια ως μέτρια αγγειοδιασταλτική επίδραση της σιλδεναφίλης, για παράδειγμα ασθενείς με υπόταση, μειωμένο όγκο υγρών, σοβαρής μορφής αποφρακτικές παθήσεις της αριστεράς κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Μετά την κυκλοφορία της σιλδεναφίλης στην αγορά για την ανδρική στυτική δυσλειτουργία, αναφέρθηκαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα, συσχετιζόμενα με ταυτόχρονη χρήση της σιλδεναφίλης, συμπεριλαμβανομένων των: εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, κοιλιακής αρρυθμίας, αγγειακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, υπέρτασης και υπότασης. Οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι, από τους ασθενείς αυτούς είχαν προϋπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Για πολλά από τα συμβάντα που αναφέρθηκε ότι συνέβησαν κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ή αμέσως μετά από αυτή, και για μερικά αναφέρθηκε ότι συνέβησαν μετά τη χρήση της σιλδεναφίλης, χωρίς σεξουαλική δραστηριότητα. Δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί εάν τα συμβάντα αυτά συσχετίζονται άμεσα με τους παράγοντες αυτούς ή με άλλους παράγοντες.

Πριαπισμός

Η σιλδεναφίλη, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομικές δυσμορφίες του πέους (όπως γωνίωση, ίνωση των σπληνικών σωμάτων ή νόσο του Peyronie) ή σε ασθενείς που η κατάστασή τους μπορεί να προδιαθέτει για πριαπισμό (όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή λευχαιμία).

Έχουν αναφερθεί παρατεταμένες στύσεις και πριαπισμός με τη χρήση σιλδεναφίλης κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στην περίπτωση που μία στύση διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν θεραπευτεί άμεσα, ενδέχεται να προκληθεί βλάβη των ιστών του πέους και μόνιμη απώλεια της σεξουαλικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

Αγγειοαποφρακτικές κρίσεις σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η σιλδεναφίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε μια κλινική μελέτη, συμβάντα αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που χρειάζονταν εισαγωγή σε νοσοκομείο αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά από ασθενείς που λάμβαναν σιλδεναφίλη παρά από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, γεγονός που οδήγησε στην πρόωρη διακοπή αυτής της μελέτης.

Διαταραχές όρασης

Περιπτώσεις διαταραχής της όρασης έχουν αναφερθεί αυθόρμητα σε συσχέτιση με τη χορήγηση της σιλδεναφίλης και άλλων αναστολέων της PDE5. Περιπτώσεις μη αρτηριδιακής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας, μιας σπάνιας πάθησης, έχουν αναφερθεί αυθόρμητα, καθώς και σε μία μελέτη παρατήρησης σε συσχέτιση με τη χορήγηση της σιλδεναφίλης και άλλων αναστολέων της PDE5 (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση οποιασδήποτε αιφνίδιας διαταραχής της όρασης, η θεραπεία πρέπει να

διακόπτεται άμεσα και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλφα-αναστολείς

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση της σιλденаφίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα άλφα-αναστολέα, αφού η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα (βλ. παράγραφο 4.5). Προκειμένου να μειωθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, οι ασθενείς πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένοι στη θεραπεία με άλφα-αναστολείς πριν από την έναρξη θεραπείας με σιλденаφίλη. Οι ιατροί πρέπει να συμβουλευθούν τους ασθενείς τι να κάνουν σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης.

Διαταραχές αιμορραγίας

Μελέτες με ανθρώπινα αιμοπετάλια υποδεικνύουν ότι η σιλденаφίλη ενισχύει την αντισυγκολλητική επίδραση του νιτροπρωσσικού νατρίου *in vitro*. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια στη χρήση, όσον αφορά στη χορήγηση της σιλденаφίλης σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας ή με ενεργό πεπτικό έλκος. Επομένως, η σιλденаφίλη πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων ωφελειών σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους.

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, υπάρχει το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά την έναρξη θεραπείας με σιλденаφίλη όταν αυτοί ήδη λαμβάνουν ανταγωνιστή της βιταμίνης K, ειδικά στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση δευτεροπαθή ως προς νόσο του συνδετικού ιστού.

Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση της σιλденаφίλης σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος απειλητικού για τη ζωή με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών (κυρίως προστακυκλίνη) σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, εφόσον υπάρξουν σημεία εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος όταν η σιλденаφίλη χορηγείται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα να υπάρχει σχετιζόμενη φλεβοαποφρακτική νόσος.

Χρήση της σιλденаφίλης με βοσεντάνη

Η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με βοσεντάνη δεν έχει καταδειχθεί οριστικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση με άλλους αναστολείς PDE5

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης, όταν συγχορηγείται με άλλους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένης της συνδυαστικής χρήσης της σιλденаφίλης για τη στυτική δυσλειτουργία, δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων προϊόντων στη σιλденаφίλη

Μελέτες in vitro

Η σιλденаφίλη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο μέσω των ισομορφών 3A4 (κύρια οδός) και 2C9 (δευτερεύουσα οδός) του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, οι αναστολείς αυτών των ισοενζύμων μπορεί να μειώσουν την κάθαρση της σιλденаφίλης και οι επαγωγείς των ισοενζύμων αυτών μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της σιλденаφίλης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3.

Μελέτες in vivo

Η ταυτόχρονη συγχορήγηση από του στόματος σιλденаφίλη με ενδοφλέβια epoprostenol έχει αξιολογηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιλденаφίλης κατά τη συγχορήγηση με άλλες θεραπείες για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (π.χ. ambrisentan, ιλοπρόστη) δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης κατά τη συγχορήγηση με άλλους PDE5 αναστολείς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση των δεδομένων κλινικής δοκιμής για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε μία ελάττωση της κάθαρσης της σιλденаφίλης και/ή αύξηση της από του στόματος βιοδιαθεσιμότητάς της, όταν συγχορηγήθηκε με υποστρώματα του CYP3A4 ή με το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα – αποκλειστών. Αυτοί ήταν οι μόνοι παράγοντες, με στατιστικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της σιλденаφίλης σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η έκθεση στη σιλденаφίλη ασθενών, που λαμβάνουν υποστρώματα του CYP3A4 και το συνδυασμό υποστρωμάτων του CYP3A4 και βήτα-αποκλειστών, ήταν κατά 43% και 66% υψηλότερη αντιστοίχως, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αυτές τις κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων. Η έκθεση στη σιλденаφίλη ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε δόση 80 mg τρεις φορές την ημέρα συγκριτικά με την έκθεση σε δόση 20 mg τρεις φορές την ημέρα. Αυτό το εύρος συγκεντρώσεων καλύπτει την αύξηση της έκθεσης στη σιλденаφίλη που παρατηρείται σε ειδικά σχεδιασμένες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με τους αναστολείς του CYP3A4 (εκτός από τους πιο ισχυρούς από τους αναστολείς του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη).

Επαγωγείς του CYP3A4 φάνηκε να έχουν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιλденаφίλης σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην μελέτη αλληλεπίδρασης in vivo με τον επαγωγέα του CYP3A4 βοσεντάνη.

Η συγχορήγηση της βοσεντάνης (ενός επαγωγέα μέτριας ισχύος των CYP3A4, CYP2C9 και πιθανώς του CYP2C19) 125 mg δύο φορές την ημέρα με σιλденаφίλη 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) ταυτόχρονα χορηγούμενα για διάστημα 6 ημερών σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία μείωση της AUC της σιλденаφίλης κατά 63%. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων της σιλденаφίλης από ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ σε κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μια μελέτη 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της από του στόματος σιλденаφίλης 20 mg τρεις φορές την ημέρα, όταν προστίθεται σε μια σταθερή δόση βοσεντάνης (62,5 mg – 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια μείωση της έκθεσης στη σιλденаφίλη με τη συγχορήγηση της βοσεντάνης, παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αποτελεσματικότητα της σιλденаφίλης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοϊόνη, φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και ριφαμπικίνη.

Η συγχωρήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της ριτοναβίρης, που αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος P450, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως), με σιλδεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλδεναφίλης ίση με 300% (4 φορές μεγαλύτερη) και της AUC της σιλδεναφίλης στο πλάσμα ίση με 1.000% (11 φορές μεγαλύτερη). Μέσα σε 24 ώρες, τα επίπεδα της σιλδεναφίλης στο πλάσμα παρέμειναν ίσα με 200 ng/ml περίπου συγκριτικά με την τιμή των 5 ng/ml περίπου για την περίπτωση που η σιλδεναφίλη χορηγήθηκε μόνο του. Αυτό είναι συμβατό με τις ισχυρές επιδράσεις της ριτοναβίρης σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων του κυτοχρώματος P450. Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα η συγχωρήγηση σιλδεναφίλης με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουϊναβίρης, έναν αναστολέα του CYP3A4 σε σταθεροποιημένη κατάσταση (1200 mg τρεις φορές ημερησίως), με σιλδεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) είχε ως αποτέλεσμα μια ποσοστιαία αύξηση της C_{max} της σιλδεναφίλης ίση με 140% και της AUC της σιλδεναφίλης ίση με 210%. Η σιλδεναφίλη δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της σακουϊναβίρης. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Όταν μια εφάπαξ δόση 100 mg σιλδεναφίλης χορηγήθηκε με ερυθρομυκίνη, έναν ειδικό αναστολέα του CYP3A4, σε σταθεροποιημένη κατάσταση (500 mg δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες), υπήρξε μια μέτριας ισχύος αύξηση της συστηματικής έκθεσης (AUC) στη σιλδεναφίλη ίση με 182%. Για συστάσεις σχετικά με την δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2. Σε υγιείς άνδρες εθελοντές δεν υπήρχε ένδειξη για οποιαδήποτε επίδραση της αζιθρομυκίνης (σε δόση 500 mg ημερησίως για 3 ημέρες) στην AUC, στη C_{max} , στον T_{max} , στη σταθερά του ρυθμού αποβολής και στον χρόνο ημιζωής της σιλδεναφίλης ή του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη της. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η σιμετιδίνη (800 mg), ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε 56% αύξηση των συγκεντρώσεων της σιλδεναφίλης στο πλάσμα, όταν συγχωρηγήθηκε με σιλδεναφίλη (50 mg) σε υγιείς εθελοντές. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι πιο ισχυροί από τους αναστολείς του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναμένεται ότι θα έχουν παρόμοιες επιδράσεις με τη ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.3). Αναστολείς του CYP3A4 όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αναμένεται να έχουν επίδραση μεταξύ αυτής της ριτοναβίρης και των αναστολέων του CYP3A4 όπως σακουϊναβίρη ή ερυθρομυκίνη, υποθέτοντας μια επταπλάσια αύξηση στην έκθεση. Επομένως, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά τη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, έδειξε ότι συγχωρήγηση β-αναστολέων σε συνδυασμό με υποστρώματα του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει επιπλέον αύξηση στην έκθεση της σιλδεναφίλης συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο των υποστρωμάτων του CYP3A4.

Ο χυμός grapefruit, ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4 στο τοίχωμα του εντέρου, μπορεί να προκαλέσει ήπιες αυξήσεις των επιπέδων της σιλδεναφίλης στο πλάσμα. Δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης αλλά η ταυτόχρονη χρήση της σιλδεναφίλης και χυμού grapefruit δεν συνιστάται.

Χορήγηση εφάπαξ δόσεων αντιόξινων (υδροξείδιο του μαγνησίου/ υδροξείδιο του αργιλίου) δεν επηρέασαν τη βιοδιαθεσιμότητα της σιλδεναφίλης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg και λεβονοργεστρέλη 150 μg) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της σιλδεναφίλης.

Το nicorandil είναι ένα υβρίδιο ενεργοποιητή των διαύλων καλίου και νιτρικών. Εξαιτίας του νιτρικού συστατικού που περιέχει, υπάρχει πιθανότητα σοβαρής αλληλεπίδρασης με τη σιλδεναφίλη (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδράσεις της σιλδεναφίλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro*

Η σιλδεναφίλη αποτελεί έναν ασθενή αναστολέα των ισομορφών 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) του κυτοχρώματος P450.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στην αλληλεπίδραση μεταξύ σιλδεναφίλης και μη ειδικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, όπως η θεοφυλλίνη ή η διπυριδαμόλη.

Μελέτες *in vivo*

Δεν βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η σιλδεναφίλη (50 mg) συγχωρηγήθηκε με τολβουταμίδη (250 mg) ή βαρφαρίνη (40 mg), οι οποίες και οι δύο μεταβολίζονται από το CYP2C9.

Η σιλδεναφίλη δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση ατορβαστατίνης (αύξηση 11% της AUC), υποδεικνύοντας ότι η σιλδεναφίλη δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στο CYP3A4.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της σιλδεναφίλης (εφάπαξ δόση 100 mg) και του acenocoumarol.

Η σιλδεναφίλη (50 mg) δεν επαυξάνει τον χρόνο ροής του αίματος που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (150 mg).

Η σιλδεναφίλη (50 mg) δεν επαυξάνει την υποτασική δράση του οινοπνεύματος σε μελέτη με υγιείς εθελοντές με μέση μέγιστη τιμή οινοπνεύματος στο αίμα ίση με 80 mg/dl.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η σιλδεναφίλη σε σταθεροποιημένη κατάσταση (80 mg τρεις φορές την ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα ποσοστιαία αύξηση της AUC της βοσεντάνης κατά 50% (125 mg δύο φορές την ημέρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων από μια μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν αγωγή με βοσεντάνη (62,5 mg - 125 mg δύο φορές την ημέρα) έδειξε μια αύξηση (20% (95% CI: 9,8 – 30,8) της AUC της βοσεντάνης με τη συγχωρήγηση σιλδεναφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (20 mg τρεις φορές την ημέρα) μικρότερου μεγέθους από αυτήν που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη συγχωρήγηση σιλδεναφίλης 80 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε μια ειδικά σχεδιασμένη μελέτη αλληλεπίδρασης, στην οποία η σιλδεναφίλη (100 mg) συγχωρηγήθηκε με την αμλοδιπίνη σε υπερτασικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε επιπλέον μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση κατά 8 mmHg. Η αντίστοιχη επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ύπτια θέση ήταν 7 mmHg. Αυτές οι επιπρόσθετες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοιου βαθμού με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε η σιλδεναφίλη ως μονοθεραπεία σε υγιείς εθελοντές.

Σε τρεις εξειδικευμένες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων, ο άλφα-αναστολέας doxazosin (4 mg και 8 mg) και η σιλδεναφίλη (25 mg, 50 mg, ή 100 mg) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία προστάτη (BPH) σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin. Στους πληθυσμούς αυτών των μελετών παρατηρήθηκαν επιπλέον μειώσεις στην πίεση του συστολική και διαστολική αίματος σε ύπτια θέση, κατά μέσον όρο 7/7 mmHg, 9/5 mmHg και 8/4 mmHg και επιπλέον μειώσεις στην πίεση του αίματος σε όρθια θέση κατά μέσον όρο 6/6 mmHg, 11/4 mmHg και 4/5 mmHg, αντιστοίχως. Όταν οι σιλδεναφίλη και doxazosin χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε ασθενείς σταθεροποιημένους σε θεραπεία με doxazosin, υπήρξαν σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους εμφανίστηκε συμπτωματική ορθοστατική υπόταση. Οι αναφορές συμπεριλάμβαναν ζάλη και καρηβαρία, αλλά όχι συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση της σιλδεναφίλης σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με άλφα – αναστολείς, μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση ορισμένα ευπαθή άτομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η σιλδεναφίλη (100 mg εφάπαξ) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση του αναστολέα της πρωτεάσης του HIV, της σακουιναβίρης, η οποία είναι αναστολέας/υπόστρωμα του CYP3A4.

Σύμφωνα με τη γνωστή επίδραση του στην οδό μονοξειδίου του αζώτου/cGMP (βλ. παράγραφο 5.1), η σιλδεναφίλη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών και επομένως αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με δότες μονοξειδίου του αζώτου ή νιτρικών σε οποιαδήποτε μορφή (βλ. παράγραφο 4.3).

Ριοσιγουάτη: Προκλινικές μελέτες έδειξαν αθροιστική επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη συστηματική κυκλοφορία, όταν αναστολείς PDE5 συνδυάζονταν με ριοσιγουάτη. Σε κλινικές μελέτες, η ριοσιγουάτη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού, στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένου της σιλδεναφίλης, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η σιλδεναφίλη δεν είχε κλινικά σημαντική επίπτωση στα επίπεδα πλάσματος των από του στόματος αντισυλληπτικών (αθινυλοιστραδιόλης 30 μg και λεβονοργεστρέλης 150 μg).

Προσθήκη μιας μεμονωμένης δόσης σιλδεναφίλης σε σακουμιπριλίλη/βαλσαρτάνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο σακουμιπριλίλης/βαλσαρτάνης. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με σιλδεναφίλη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σακουμιπριλίλη/βαλσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Λόγω έλλειψης δεδομένων της επίδρασης της σιλδεναφίλης σε έγκυες γυναίκες, το Mysildecard δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν χρησιμοποιούν ταυτόχρονα κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σιλδεναφίλης σε εγκύους γυναίκες. Από μελέτες σε ζώα δεν προκύπτει άμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα ως προς την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3).

Λόγω έλλειψης δεδομένων, το Mysildecard δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε εγκύους γυναίκες, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεδομένα από μία θηλάζουσα γυναίκα υποδεικνύουν ότι το sildenafil και ο δραστικός μεταβολίτης του, N-απομεθυλιωμένο sildenafil, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζουν, αλλά οι ποσότητες που καταπίνονται, δεν θα ήταν αναμενόμενο να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ιατροί που συνταγογραφούν θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά την κλινική ανάγκη της μητέρας για sildenafil, καθώς και οποιεσδήποτε δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο παιδί που θηλάζει.

Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Mysildecard έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Καθώς έχουν αναφερθεί ζάλη και διαταραχές της όρασης σε κλινικές δοκιμές με σιλденаφίλη, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν την αντίδρασή του οργανισμού τους στο Mysildecard, πριν οδηγήσουν ή χρησιμοποιήσουν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στη βασική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με τη σιλденаφίλη για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 207 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλденаφίλη λαμβάνοντας δόσεις των 20 mg, 40 mg, ή 80 mg TID και 70 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς υπό θεραπεία με σιλденаφίλη σε δόσεις των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID ήταν 2,9%, 3,0% και 8,5% αντίστοιχα, συγκριτικά με 2,9% σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Από τα 277 άτομα που έλαβαν θεραπεία στη βασική μελέτη, τα 259 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις έως 80 mg τρεις φορές την ημέρα (4 φορές την συνιστώμενη δόση των 20 mg τρεις φορές την ημέρα), και μετά από 3 έτη, το 87% των 183 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν σιλденаφίλη 80 mg TID.

Σε μία ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, μελέτη με τη σιλденаφίλη ως συμπλήρωμα στη θεραπεία με ενδοφλέβια εροprostenoI, για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλденаφίλη (σε μία καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς) και εροprostenoI, ενώ 131 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εροprostenoI και εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες. Η συνολική συχνότητα διακοπής της θεραπείας, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ασθενείς που λάμβαναν σιλденаφίλη/εροprostenoI, ήταν 5,2%, συγκριτικά με 10,7% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/εροprostenoI. Οι πιο πρόσφατα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν σιλденаφίλη/εροprostenoI, ήταν υπεραιμία του οφθαλμού, όραση θαμπή, ρινική συμφόρηση, νυκτερινοί ιδρώτες, οσφυαλγία και ξηροστομία. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, κεφαλαλγία, έξαψη, πόνος στα άκρα και οίδημα παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς που λάμβαναν σιλденаφίλη/εροprostenoI συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/εροprostenoI. Από τα άτομα που ολοκλήρωσαν την αρχική μελέτη, τα 242 εισήχθησαν σε μακροχρόνια μελέτη παράτασης. Χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι 80 mg TID και μετά από 3 έτη, το 68% των 133 υπό θεραπεία στη μελέτη ασθενών ελάμβαναν σιλденаφίλη 80 mg TID.

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν ήπιες ως μέτριας βαρύτητας. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν με τη σιλденаφίλη (συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση με 10%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ήταν κεφαλαλγία, έξαψη, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Σε μια μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων των διαφορετικών επιπέδων δόσης sildenafil τα δεδομένα ασφαλείας για το sildenafil 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και για το sildenafil 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν σε συμφωνία με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας του sildenafil σε προηγούμενες μελέτες ΠΑΥ σε ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε ποσοστό >1% των ασθενών σε θεραπεία με σιλδεναφίλη και ήταν πιο συχνές (διαφορά > 1%) με τη σιλδεναφίλη στη βασική μελέτη ή στα συνδυασμένα στοιχεία της σιλδεναφίλης από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε δόσεις 20, 40 ή 80 mg TID, παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα 1 ομαδοποιημένες ανά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $\leq 1/100$) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με sildenafil σε ασθενείς με ΠΑΥ και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ενήλικες

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (έκδοση 14.0)	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές	κυτταρίτιδα, γρίπη, βρογχίτιδα, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές	αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές	κατακράτηση υγρών
Ψυχιατρικές Διαταραχές Συχνές	αϋπνία, ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές	κεφαλαλγία ημικρανία , τρόμος, παραισθησία, αίσθηση καύσου, υπαισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, οπτική δυσλειτουργία , θαμπή όραση, φωτοφοβία, χρωματοψία, κυανοψία, ερεθισμός του οφθαλμού, υπεραιμία του οφθαλμού μειωμένη οπτική οξύτητα, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό <i>Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION)*, Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων*, Έλλειμμα οπτικού πεδίου*</i>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές Μη γνωστές	ίλιγγος αιφνίδια απώλεια ακοής
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές Μη γνωστές	έξαψη υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου Συχνές	επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Πολύ συχνές Συχνές	διάρροια, δυσπεψία γαστρίτιδα γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, διάταση κοιλίας, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Μη γνωστές	αλωπεκία, ερύθημα, νυκτερινοί ιδρώτες <i>εξάνθημα</i>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές Συχνές	πόνος στα άκρα μυαλγία, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Όχι συχνές	αιματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Όχι συχνές Μη γνωστές	αιμορραγία πέους, αιματοσπερμία, γυναικομαστία <i>πριαπισμός, στύση αυξημένη</i>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές	πυρεξία

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες/αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν σιλденаφίλη για τη θεραπεία της ανδρικής σττυτικής δυσλειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη της σιλденаφίλης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς 1 έως 17 ετών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 174 ασθενείς συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπευτικά σχήματα με σιλденаφίλη, είτε χαμηλής (10 mg σε ασθενείς > 20 kg, κανένας ασθενής ≤ 20 kg δεν έλαβε την χαμηλή δόση), μεσαίας (10 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 20 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 40 mg σε ασθενείς > 45 kg) ή υψηλής δόσης (20 mg σε ασθενείς ≥ 8-20 kg, 40 mg σε ασθενείς ≥ 20-45 kg, 80 mg σε ασθενείς > 45 kg) και 60 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτή την παιδιατρική μελέτη ήταν γενικά συμβατό με αυτό των ενηλίκων (βλέπε πίνακα 1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν (με συχνότητα ≥ 1%) σε ασθενείς που έλαβαν σιλденаφίλη (συνδυασμένες δόσεις) και με συχνότητα > 1% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν πυρεξία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11,5% έκαστο), έμετος (10,9%), στύση αυξημένη (συμπεριλαμβανομένων των αυτόματων στύσεων πέους σε άρρενες ασθενείς) (9,0%), ναυτία, βρογχίτιδα (4,6% έκαστο), φαρυγγίτιδα (4,0%), ρινόρροια (3,4%), και πνευμονία, ρινίτιδα (2,9% έκαστο).

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο της βραχυχρόνιας, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που λάμβαναν ενεργό θεραπεία με σιλденаφίλη συνέχισαν να λαμβάνουν το ίδιο σχήμα θεραπείας, ενώ εκείνοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου της βραχυχρόνιας μελέτης επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με σιλденаφίλη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της βραχυχρόνιας και της μακροχρόνιας μελέτης ήταν γενικά παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τη βραχυχρόνια μελέτη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό >10% των 229 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιλденаφίλη (συνδυασμένη δοσολογική ομάδα, συμπεριλαμβάνοντας 9 ασθενείς που δεν συνέχισαν στη μακροχρόνια μελέτη) ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (31%), κεφαλαλγία (26%), έμετος (22%), βρογχίτιδα (20%), φαρυγγίτιδα (18%), πυρεξία (17%), διάρροια (15%), και γρίπη, επίσταξη (12% έκαστη). Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε 94 (41%) από τους 229 ασθενείς που λάμβαναν σιλδεναφίλη. Από τους 94 ασθενείς που ανέφεραν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, 14/55 (25,5%) ασθενείς ήταν στην ομάδα χαμηλής δόσης, 35/74 (47,3%) στην ομάδα μεσαίας δόσης, και 45/100 (45%) στην ομάδα υψηλής δόσης. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με συχνότητα $\geq 1\%$ σε ασθενείς που λάμβαναν σιλδεναφίλη (συνδυασμένες δόσεις) ήταν πνευμονία (7,4%), καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση (5,2% έκαστη), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,1%), ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, γαστρεντερίτιδα (2,6% έκαστη), συγκοπή, βρογχίτιδα, βρογχοπνευμονία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (2,2% έκαστη), πόνος στο στήθος, τερηδόνα (1,7% έκαστη), και καρδιογενές σοκ, γαστρεντερίτιδα ιογενής, ουρολοίμωξη (1,3% έκαστη).

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με τη θεραπεία: εντεροκολίτιδα, σπασμοί, υπερευαισθησία, συριγμός, υποξία, κώφωση νευροαισθητήρια και κοιλιακή αρρυθμία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσεων έως 800 mg σε εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, αλλά οι συχνότητες εμφάνισης και η βαρύτητα τους ήταν αυξημένες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κεφαλαλγία, έξαψη, ζάλη, δυσπεψία, και ρινική συμφόρηση, διαταραχές της όρασης) αυξήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις των 200 mg.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζονται τα απαιτούμενα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα. Ο τεχνητός νεφρός δεν αναμένεται να επιταχύνει την κάθαρση του φαρμάκου, γιατί η σιλδεναφίλη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αποβάλλεται με τα ούρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσλειτουργίας στύσης, κωδικός ATC: G04BE03

Μηχανισμός δράσης

Η σιλδεναφίλη αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα της ειδικής για την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP)- φωσφοδιεστεράση τύπου 5 (PDE5), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της cGMP. Εκτός από την παρουσία του ενζύμου στα ενδοθηλιακά τοιχώματα του πέους, η PDE5 είναι επίσης παρούσα και στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Επομένως, η σιλδεναφίλη αυξάνει τη cGMP εντός των κυττάρων του λείου μυ των αγγείων με αποτέλεσμα τη χύλαση. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης και, σε μικρότερο βαθμό, αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η σιλδεναφίλη δρα εκλεκτικά ως προς την PDE5. Η επίδρασή της στην PDE5 είναι περισσότερο ισχυρή συγκριτικά με άλλες γνωστές φωσφοδιεστεράσες. Παρουσιάζει 10 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα ως προς την PDE6, που συμμετέχει στην οδό της φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Επίσης παρουσιάζει 80 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με την PDE1 και πάνω από 700 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σε σχέση με τις PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 και 11. Ειδικότερα, η σιλδεναφίλη έχει πάνω από 4.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την PDE5 σε σχέση με την PDE3, την cAMP-εξειδικευμένη ισομορφή της φωσφοδιεστεράσης που συμμετέχει στον έλεγχο της καρδιακής σύσπασης.

Η σιλδεναφίλη προκαλεί μικρές και παροδικές μειώσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με συστηματική υπέρταση, η μέση μεταβολή από την έναρξη στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν μια μείωση κατά 9,4 mmHg και 9,1 mmHg αντιστοίχως. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, παρατηρήθηκαν μικρότερες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μείωση τόσο στη συστολική όσο και στην διαστολική πίεση κατά 2 mmHg). Στη συνιστώμενη δοσολογία των 20 mg τρεις φορές την ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στη συστολική ή τη διαστολική πίεση. Εφάπαξ δόσεις σιλδεναφίλης από του στόματος μέχρι 100 mg σε υγιείς εθελοντές, δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στο ΗΚΓ. Μετά από χρόνια χορήγηση 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στο ΗΚΓ.

Σε μία μελέτη των αιμοδυναμικών επιδράσεων μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg σιλδεναφίλης σε 14 ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο (CAD) (> 70% στένωση τουλάχιστον μίας στεφανιαίας αρτηρίας), η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κατάσταση ηρεμίας μειώθηκε κατά 7% και 6% αντιστοίχα, συγκριτικά με τις τιμές έναρξης. Η μέση πνευμονική συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 9%. Η σιλδεναφίλη δεν παρουσίασε καμία επίδραση στην καρδιακή παροχή, και δεν επηρέασε δυσμενώς την ροή του αίματος διαμέσου των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών.

Ήπιες και παροδικές διαφορές στην αντίληψη των χρωμάτων (μπλε/πράσινο) ανιχνεύθηκαν σε ορισμένους ασθενείς χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Farnsworth-Munsell 100 hue test μία ώρα μετά από χορήγηση μίας δόσης 100 mg, ενώ καμία επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός αυτής της διαταραχής στην αντίληψη των χρωμάτων σχετίζεται με αναστολή της PDE6, η οποία εμπλέκεται στην ακολουθία αντιδράσεων φωτομετατροπής στον αμφιβληστροειδή. Η σιλδεναφίλη δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα και την ευαισθησία αντίθεσης. Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μικρό πληθυσμό ασθενών με τεκμηριωμένη πρόωμη εκφύλιση της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία (9 άτομα), η σιλδεναφίλη (εφάπαξ δόση 100 mg) δεν εμφάνισε σημαντικές μεταβολές στις οφθαλμολογικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν (οπτική οξύτητα, Amsler grid, διάκριση των χρωμάτων σε προσομοίωση των σηματοδοτών οδικής κυκλοφορίας, περιμετρία Humphrey και φωτοστρές).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 278 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και ΠΑΥ μετά από χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια εκ των τεσσάρων θεραπευτικών ομάδων: εικονικό φάρμακο, σιλδεναφίλη 20 mg, σιλδεναφίλη 40 mg ή σιλδεναφίλη 80 mg, τρεις φορές ημερησίως. Από τους 278 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 277 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 68 (25%) άνδρες και 209 (75%) γυναίκες με μέση ηλικία 49 ετών (εύρος: 18 – 81 ετών) και δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών σε απόσταση από 100 έως και 450 μέτρα (μέσος όρος 344 μέτρα) κατά την έναρξη. Στους 175 ασθενείς (63%) που συμπεριλήφθηκαν είχε διαγνωστεί

πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, σε 84 (30%) είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού και σε 18 (7%) ασθενείς είχε διαγνωστεί πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με χειρουργική επιδιόρθωση συγγενών καρδιακών βλαβών. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στη λειτουργική κατηγορία II (107/277, 39%) ή III (160/277, 58%), με μέση τιμή κατά την έναρξη στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών 378 και 326 μέτρα αντίστοιχα, ενώ λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (1/277, 0,4%) ή IV (9/277, 3%) κατά την έναρξη. Στην μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <45% ή κλάσμα βράχυνσης αριστερής κοιλίας <0,2.

Η σιλденаφίλη (ή το εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην καθορισμένη από το πρωτόκολλο συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικού, διγοξίνης, αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, διουρητικά ή οξυγόνο. Η χρήση προστακυκλίνης, αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης δεν επιτρεπόταν ως συμπληρωματική θεραπεία, ούτε και η λήψη συμπληρωμάτων αργινίνης. Ασθενείς στους οποίους προηγουμένως απέτυχε η θεραπεία με βοσεντάνη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 12^η Εβδομάδα στη δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD). Μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD παρατηρήθηκε και στις 3 δοσολογικές ομάδες της σιλденаφίλης, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην 6MWD ήταν 45 μέτρα ($p < 0,0001$), 46 μέτρα ($p < 0,0001$) και 50 μέτρα ($p < 0,0001$) για τη σιλденаφίλη 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο αποτέλεσμα μεταξύ των διαφόρων δόσεων της σιλденаφίλης. Για ασθενείς με 6MWD < 325 m κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα με υψηλότερες δόσεις (βελτιώσεις διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο κατά 58 μέτρα, 65 μέτρα και 87 μέτρα, για δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως).

Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική αύξηση στην 6MWD στην δοσολογική ομάδα των 20 mg, όταν αναλύθηκε κατά τη λειτουργική κατηγορία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για την κατηγορία II και την κατηγορία III, παρατηρήθηκαν οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις των 49 μέτρων ($p = 0,0007$) και 45 μέτρων ($p = 0,0031$) αντίστοιχα.

Η βελτίωση στην 6MWD ήταν εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε κατά την 8^η και 12^η εβδομάδα. Τα αποτελέσματα ήταν γενικά σταθερά στις υποκατηγορίες ασθενών σύμφωνα με την αιτιολογία (πρωτοπαθής και σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού ΠΑΥ), την λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τη μέση ΡΑΡ και ΡVRI.

Οι ασθενείς όλων των δοσολογικών ομάδων σιλденаφίλης πέτυχαν στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (mPAP) και πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) σε σύγκριση με εκείνους, που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP) ήταν -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mm Hg ($p = 0,01$) και -5,1 mm Hg ($p < 0,0001$) για τη σιλденаφίλη 20 mg, 40 mg και 80 mg TID αντιστοίχως. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο επιδράσεις της θεραπείας στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) ήταν -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) και -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) για τη σιλденаφίλη 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση στις 12 εβδομάδες για τις δόσεις 20 mg, 40 mg και 80 mg σιλденаφίλης TID στην PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) ήταν αναλογικά μεγαλύτερη από την μείωση στη συστηματική αγγειακή αντίσταση (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Δεν είναι γνωστή η επίδραση της σιλденаφίλης στη θνησιμότητα.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, σε κάθε μία από τις δοσολογικές ομάδες σιλденаφίλης (δηλαδή 28%, 36% και 42% των ατόμων που έλαβαν δόσεις σιλденаφίλης των 20 mg, 40 mg και 80 mg TID, αντιστοίχως) έδειξαν βελτίωση κατά τουλάχιστον μία λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ στην

εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (7%). Οι αντίστοιχες αναλογίες πιθανοτήτων ήταν 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) και 5,75 ($p<0,0001$).

Μακροχρόνια δεδομένα επιβίωσης σε μη προθεραπευμένο (naïve) πληθυσμό

Ασθενείς που εισήχθησαν στη βασική μελέτη ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 87% των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 207 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλденаφίλη στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσης τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier των 1, 2 και 3 ετών ήταν 96%, 91% και 82%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με λειτουργική κατηγορία II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας τα έτη 1, 2 και 3 ήταν 99%, 91%, και 84% αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 94%, 90%, και 81%, αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με epoprostenol)

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 267 ασθενείς με ΠΑΥ, οι οποίοι ήταν σταθεροποιημένοι σε θεραπεία με ενδοφλέβια epoprostenol. Στους ασθενείς με ΠΑΥ συμπεριλαμβάνονταν εκείνοι με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση ΠΑΥ (212/267, 79%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού (55/267, 21%). Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην λειτουργική κατηγορία II (68/267, 26%) ή III (175/267, 66%). Λιγότεροι ασθενείς βρίσκονταν στην κατηγορία I (3/267, 1%) ή IV (16/267, 6%) κατά την έναρξη. Για κάποιους ασθενείς (5/267, 2%), η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ήταν άγνωστη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στη σιλденаφίλη (σε καθορισμένη τιτλοποίηση που ξεκινούσε από τα 20 mg έως τα 40 mg και στη συνέχεια στα 80 mg, τρεις φορές την ημέρα ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς), κατά τη χρήση τους σε συνδυασμό με ενδοφλέβια epoprostenol.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη κατά την 16^η εβδομάδα σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος της σιλденаφίλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών. Μία μέση, διορθωμένη αύξηση, ως προς το εικονικό φάρμακο σε απόσταση βαδίσματος 26 μέτρων παρατηρήθηκε υπέρ της σιλденаφίλης (95% CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη ≥ 325 μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 38,4 μέτρα υπέρ της σιλденаφίλης, ενώ για ασθενείς με απόσταση βαδίσματος κατά την έναρξη <325 μέτρα, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 2,3 μέτρα υπέρ του εικονικού φαρμάκου. Για ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ, το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν 31,3 μέτρα σε σύγκριση με 7,7 μέτρα για ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο συνδετικού ιστού. Η διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στις τυχαιοποιημένες υποομάδες μπορεί να έχουν προκύψει συμπτωματικά λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Ασθενείς που λάμβαναν σιλденаφίλη πέτυχαν μία στατιστικά σημαντική μείωση στη μέση Πνευμονική Αρτηριακή Πίεση (mPAP) συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μία μέση διορθωμένη, ως προς το εικονικό φάρμακο, επίδραση της θεραπείας των -3,9mmHg παρατηρήθηκε υπέρ της σιλденаφίλης (95% CI: -5,7, 2,1) ($p=0,00003$). Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την κλινική επιδείνωση, ο οποίος καθορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το πρώτο περιστατικό κλινικής επιδείνωσης (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα, έναρξη θεραπείας με βοσεντάνη ή κλινική επιδείνωση η οποία απαιτούσε τροποποίηση της θεραπείας με epoprostenol). Η θεραπεία με σιλденаφίλη επιβράδυνε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0074$). 23 ασθενείς βίωσαν περιστατικά κλινικής επιδείνωσης στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (17,6%), συγκριτικά με 8 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με σιλденаφίλη (6,0%).

Μακροχρόνια Δεδομένα Επιβίωσης στη μελέτη με προϋπάρχουσα eroprostenol

Ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη συμπληρωματικής θεραπείας με eroprostenol ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής σήμανσης. Στα 3 έτη το 68% των ασθενών ελάμβαναν δόση των 80 mg TID. Συνολικά 134 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλденаφίλη στην κύρια μελέτη, και η μακροχρόνια κατάσταση επιβίωσής τους αξιολογήθηκε για τουλάχιστον 3 έτη. Σε αυτό τον πληθυσμό, οι εκτιμήσεις Kaplan-Meier για την επιβίωση στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 92%, 81% και 74%, αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βοσεντάνη)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 103 κλινικά σταθερούς ασθενείς με ΠΑΥ (WHO FC II και III) που βρίσκονταν σε θεραπεία με βοσεντάνη για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στους ασθενείς με ΠΑΥ περιλαμβάνονταν αυτοί με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτοί με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδεδετικού ιστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο ή στη σιλденаφίλη (20 mg τρεις φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με βοσεντάνη (62,5-125 mg δύο φορές την ημέρα). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD κατά την Εβδομάδα 12. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη διάμεση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη στη 6MWD που παρατηρείται μεταξύ της σιλденаφίλης (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και του εικονικού φαρμάκου (13,62 μέτρα (95% CI: -3.89 με 31,12) και 14,08 μέτρα (95% CI: -1.78 με 29,95), αντίστοιχα).

Διαφορές στη 6MWD παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ΠΑΥ και αυτών με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδεδετικού ιστού. Για τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΠΑΥ (67 ασθενείς), οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν 26,39 μέτρα (95% CI: 10,70 με 42,08) και 11,84 μέτρα (95% CI: -8,83 με 32,52) για τις ομάδες της σιλденаφίλης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Ωστόσο, για τους ασθενείς με ΠΑΥ συσχετιζόμενη με νόσο συνδεδετικού ιστού (36 ασθενείς) οι διάμεσες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη ήταν -18,32 μέτρα (95% CI: -65,66 με 29,02) και 17,50 μέτρα (95% CI: -9,41 με 44,41) για τις ομάδες της σιλденаφίλης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (σιλденаφίλη με βοσεντάνη έναντι βοσεντάνης μόνο) και συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της σιλденаφίλης όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Επιδράσεις στη θνησιμότητα σε ενήλικες με ΠΑΥ

Μια μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων των διαφόρων επιπέδων δόσης του sildenafil στη θνησιμότητα στους ενήλικες με ΠΑΥ διενεργήθηκε μετά την παρατήρηση υψηλότερου κινδύνου θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση sildenafil TID, με βάση το σωματικό βάρος, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν χαμηλότερη δόση στη μακροχρόνια επέκταση της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής (βλ. παρακάτω Παιδιατρικός πληθυσμός – Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης).

Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων σε 385 ενήλικες με ΠΑΥ. Οι ασθενείς εκχωρήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τρεις ομάδες δοσολογίας [5 mg TID (4 φορές μικρότερη από τη συνιστώμενη δόση), 20 mg TID (συνιστώμενη δόση) και 80 mg TID (4 φορές τη συνιστώμενη δόση)]. Συνολικά, η πλειονότητα των ασθενών δεν είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΠΑΥ (83,4%). Για τους περισσότερους ασθενείς, η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (71,7%). Η συνηθέστερη Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν η Κατηγορία III (57,7% των ασθενών). Και οι τρεις ομάδες θεραπείας ήταν καλά ισορροπημένες αναφορικά με τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία του ιστορικού διαστρωμάτωσης της θεραπείας της ΠΑΥ και της αιτιολογίας της ΠΑΥ, καθώς και με την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τις Λειτουργικές Κατηγορίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 26,4% (n=34) για τη δόση 5 mg TID, 19,5% (n=25) για τη δόση 20 mg TID και 14,8% (n=19) με τη δόση 80 mg TID.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Συνολικά 234 ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών έλαβαν μέρος σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων κλιμακούμενης δοσολογίας. Οι ασθενείς (38% άρρενες και 62% θήλεα) είχαν βάρος σώματος ≥ 8 kg και έπασχαν από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση [33%], ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση εξαιτίας συγγενούς καρδιοπάθειας [διαφυγή της συστηματικής-προς-την πνευμονική κυκλοφορία 37%, χειρουργική επιδιόρθωση 30%]. Σε αυτήν τη μελέτη, 63 από τους 234 ασθενείς (27%) ήταν < 7 ετών (χαμηλή δόση σιλденаφίλης = 2, μεσαία δόση = 17, υψηλή δόση = 28, εικονικό φάρμακο = 16) και 171 από τους 234 (73%) ήταν 7 ετών ή μεγαλύτεροι (χαμηλή δόση σιλденаφίλης = 40, μεσαία δόση = 38, υψηλή δόση = 49, εικονικό φάρμακο = 44). Οι περισσότεροι ασθενείς ανήκαν στην Λειτουργική Κατηγορία I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (75/234, 32%) ή II (120/234, 51%) κατά την έναρξη της μελέτης. Λιγότεροι ασθενείς ανήκαν στην Κατηγορία III (35/234, 15%) ή IV (1/234, 0, 4%). Για λίγους ασθενείς (3/234, 1,3%) η Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν άγνωστη.

Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ξανά ειδική θεραπεία για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η χρήση προστακυκλίνης ή αναλόγων προστακυκλίνης και ανταγωνιστών υποδοχέων ενδοθηλίνης δεν επιτράπηκε στη μελέτη, ούτε και η χρήση συμπληρωμάτων αργινίνης, νιτρώδη, άλφα αποκλειστές και ισχυροί αναστολείς CYP450 3A4.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χρόνιας θεραπείας 16 εβδομάδων με από του στόματος χορηγούμενη σιλденаφίλη σε παιδιατρικούς ασθενείς στη βελτίωση ικανότητας για άσκηση όπως αυτή υπολογίζεται από την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) σε ασθενείς που ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν το τεστ (n = 115). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριελάμβαναν αιμοδυναμική παρακολούθηση, αξιολόγηση συμπτωμάτων, Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μεταβολές στην υποκείμενη αγωγή και μετρήσεις της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε μια από τις τρεις ομάδες θεραπείας της σιλденаφίλης, με σχήματα θεραπείας χαμηλής (10 mg), μεσαίας (10-40 mg) ή υψηλής (20-80 mg) δόσης σιλденаφίλης, χορηγούμενη τρεις φορές ημερησίως ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι συγκεκριμένες δόσεις που χορηγούνταν σε κάθε ομάδα εξαρτώνταν από το βάρος σώματος (βλ. παράγραφο 4.8). Η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν υποστηρικτικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά την έναρξη της μελέτης (αντιπηκτικά, διγοξίνη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διουρητικά και/ή οξυγόνο) ήταν παρόμοια στη συνδυασμένη ομάδα θεραπείας με σιλденаφίλη (47,7%) και στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (41,7%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, ποσοστιαία μεταβολή στη μέγιστη τιμή του όγκου O_2 από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 16, η οποία αξιολογήθηκε με την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET) στις συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (Πίνακας 2). 106 από τους 234 (45%) ήταν συνολικά οι ασθενείς οι οποίοι ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), οι οποίοι αποτελούνταν από τα παιδιά που ήταν ≥ 7 ετών και που ήταν αναπτυξιακά ικανά να εκτελέσουν το τεστ. Παιδιά < 7 ετών (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας σιλденаφίλης = 47, εικονικού φαρμάκου = 16) μπορούσαν να αξιολογηθούν μόνο για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης. Οι τιμές της μέσης μέγιστης τιμής του οξυγόνου που αναλώνονταν, κατά την έναρξη της μελέτης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων θεραπείας με σιλденаφίλη (17,37 έως 18,03 mL/kg/min), και ελαφρώς υψηλότερες για την ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου (20,02 mL/kg/min). Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση (συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας έναντι εικονικού φαρμάκου) δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p = 0,056) (βλέπε Πίνακα 2). Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ της μεσαίας

δόσης σιλδεναφίλης και του εικονικού φαρμάκου ήταν 11,33% (95% CI: 1,72 με 20,94) (βλέπε Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο% μεταβολή στη μέγιστη τιμή όγκου O₂ (peak VO₂) από την έναρξη της μελέτης ανά ομάδα ενεργούς θεραπείας

Ομάδα θεραπείας	Εκτιμώμενη διαφορά	95% confidence interval
Χαμηλή δόση (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Μεσαία δόση (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Υψηλή δόση (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Συνδυασμένες ομάδες δοσολογίας (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 για την ομάδα εικονικού φαρμάκου

Οι εκτιμήσεις βασίστηκαν σε ANCOVA ανάλυση με προσαρμογές για τις συμμεταβλητές μέγιστη τιμή όγκου O₂ κατά την έναρξη της μελέτης, αιτιολογία και ομάδα βάρους

Βελτιώσεις σχετιζόμενες με τη δοσολογία παρατηρήθηκαν με τον δείκτη πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVRI) και την μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (mPAP). Και οι δύο ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης σιλδεναφίλης έδειξαν μειώσεις στη PVRI κατά 18% (95% CI: 2% με 32%) και 27% (95% CI: 14% με 39%) αντίστοιχα, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης δεν έδειξε σημαντικές διαφορές από την ομάδα εικονικού φαρμάκου (διαφορά 2%). Οι ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης σιλδεναφίλης έδειξαν μεταβολές στην mPAP από την έναρξη της μελέτης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο της τάξεως -3.5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) και -7.3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1) αντίστοιχα ενώ η ομάδα χαμηλής δόσης έδειξε μικρή διαφορά από το εικονικό φάρμακο (διαφορά 1,6 mmHg). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στον καρδιακό δείκτη και στις τρεις ομάδες σιλδεναφίλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, της τάξεως 10%, 4% και 15% για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης αντίστοιχα.

Εκδηλώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργική κατηγορία μόνο στους ασθενείς της υψηλής δόσης σιλδεναφίλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία πιθανοτήτων για τις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης σιλδεναφίλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) και 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10) αντίστοιχα.

Μακροχρόνια δεδομένα επέκτασης

Από τους 234 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι 220 ασθενείς εισήχθησαν στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που κατά τη βραχυχρόνια μελέτη βρίσκονταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, επανακατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε θεραπεία με σιλδεναφίλη. Οι ασθενείς με βάρος σώματος ≤ 20 kg εισήλθαν στις ομάδες μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1), ενώ οι ασθενείς με βάρος σώματος > 20 kg εισήλθαν στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας ή υψηλής δόσης (1:1:1). Από το σύνολο των 229 ασθενών που έλαβαν σιλδεναφίλη, υπήρχαν 55, 74 και 100 ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα. Κατά τη βραχυχρόνια και τη μακροχρόνια μελέτη, η συνολική διάρκεια της θεραπείας από την έναρξη του διπλά τυφλού μέρους της μελέτης για μεμονωμένους ασθενείς κυμαινόταν από 3 έως 3129 ημέρες. Κατά ομάδα θεραπείας της σιλδεναφίλης, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με σιλδεναφίλη ήταν 1696 ημέρες (μη περιλαμβάνοντας τους 5 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στο διπλά τυφλό μέρος της μελέτης και δεν έλαβαν θεραπεία κατά τη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης).

Η εκτίμηση επιβίωσης Kaplan-Meier στα 3 χρόνια σε ασθενείς με βάρος > 20kg κατά την έναρξη ήταν 94%, 93% και 85% για τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης αντίστοιχα. Για ασθενείς με βάρος ≤ 20 kg κατά την έναρξη, η εκτίμηση επιβίωσης ήταν 94% και

93% για τους ασθενείς στις ομάδες μεσαίας και υψηλής δόσης αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, αναφέρθηκαν συνολικά 42 θάνατοι, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας είτε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης. Οι 37 θάνατοι συνέβησαν πριν από την απόφαση που ελήφθη από την Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Monitoring Committee) για μείωση της δοσολογίας ασθενών, με βάση την παρατηρηθείσα ανισορροπία στη θνησιμότητα με τις αυξανόμενες δόσεις της σιλденаφίλης. Μεταξύ αυτών των 37 θανάτων, ο αριθμός (%) των θανάτων ήταν 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), και 22/100 (22%) στις ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης σιλденаφίλης, αντίστοιχα. Επιπλέον 5 θάνατοι αναφέρθηκαν μεταγενέστερα. Οι αιτίες των θανάτων σχετίζονταν με την ΠΑΥ. Δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μετά από ένα έτος από την έναρξη της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης αξιολογήθηκε η μέγιστη τιμή του όγκου O₂ (peak VO₂). Από τους ασθενείς που ελάμβαναν σιλденаφίλη και ήταν αναπτυξιακά ικανοί να εκτελέσουν την Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης (CPET), 59/114 ασθενείς (52%) δεν έδειξαν καμία επιδείνωση στην μέγιστη τιμή του όγκου O₂ από την έναρξη της χορήγησης της σιλденаφίλης. Παρομοίως, 191 από τους 229 ασθενείς (83%) που είχαν λάβει σιλденаφίλη είχαν είτε διατηρήσει είτε βελτιώσει την Λειτουργική Κατηγορία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην αξιολόγηση μετά από 1 έτος.

Εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, δύο σκελών, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε 59 νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), ή με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια του νεογνού (hypoxic respiratory failure, HRF) και σε κίνδυνο για PPHN με δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI) >15 και <60. Ο πρωτεύων στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil όταν προστίθεται στη θεραπεία με εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (inhaled nitric oxide, iNO) σε σύγκριση με το iNO ως μονοθεραπεία.

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας, που ορίζεται ως ανάγκη για επιπρόσθετη θεραπεία στοχεύοντας την PPHN, ανάγκη για εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης, ή θάνατος κατά τη διάρκεια της μελέτης, και ο χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης χωρίς αποτυχία θεραπείας. Η διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (27,6% και 20% στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil και στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Για τους ασθενείς χωρίς αποτυχία θεραπείας, ο μέσος χρόνος θεραπείας με iNO μετά την έναρξη του ενδοφλεβίως χορηγούμενου φαρμάκου της μελέτης ήταν ο ίδιος, περίπου 4,1 μέρες, και για τις 2 ομάδες θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 22 (75,9%) και 7 (24,1%) άτομα στην ομάδα με iNO συν του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, αντίστοιχα, και σε 19 (63,3%) και 2 (6,7%) άτομα στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία ήταν η υπόταση (8 [27,6%] άτομα), η υποκαλιαιμία (7 [24,1%] άτομα), η αναιμία και το σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (4 [13,8%] άτομα η καθεμία) και η βραδυκαρδία (3 [10,3%] άτομα) στην ομάδα με iNO + του ενδοφλεβίως χορηγούμενου sildenafil, και ο πνευμοθώρακας (4 [13,3%] άτομα), η αναιμία, το οίδημα, η υπερχολερυθριναιμία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, και η υπόταση (3 [10,0%] άτομα η καθεμία) στην ομάδα με iNO + εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η σιλденаφίλη απορροφάται ταχέως. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 30 με 120 λεπτά (διάμεσος χρόνος 60 λεπτά) με χορήγηση από του στόματος, σε κατάσταση νηστείας. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση από του στόματος, είναι 41% (εύρος 25-63%). Μετά από χορήγηση σιλденаφίλης από του στόματος τρεις φορές την ημέρα, η AUC και η C_{max} αυξάνουν ανάλογα με τη δόση στο φάσμα των 20-40 mg. Μετά την χορήγηση από του στόματος δόσεων 80 mg τρεις φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων της σιλденаφίλης στο πλάσμα απ' ό,τι θα αναλογούσε στη δόση. Στους ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σιλденаφίλης στη δόση 80 mg τρεις φορές ημερησίως ήταν κατά μέσο όρο 43% (90% CI: 27%-60%) υψηλότερη συγκριτικά με τις χαμηλότερες δόσεις.

Όταν η σιλденаφίλη λαμβάνεται με τροφή, ο ρυθμός της απορρόφησης μειώνεται με μέση καθυστέρηση στο T_{max} ίση με 60 λεπτά και μέση μείωση της C_{max} κατά 29%, ωστόσο ο βαθμός απορρόφησης δεν επηρεάστηκε σημαντικά (η AUC μειώθηκε κατά 11%)

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) της σιλденаφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 105 l, γεγονός που φανερώνει την κατανομή του στους ιστούς. Μετά από δόσεις 20 mg τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, η μέση μέγιστη συνολική συγκέντρωση της σιλденаφίλης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου 113 ng/ml. Η σιλденаφίλη και ο κύριος N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του στην κυκλοφορία, δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 96%. Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τις συνολικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

Βιομετασχηματισμός

Η σιλденаφίλη υποβάλλεται σε κάθαρση κυρίως μέσω των ισοενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων CYP3A4 (κύρια οδός) και CYP2C9 (δευτερεύουσα οδός). Ο κύριος μεταβολίτης της σιλденаφίλης στη κυκλοφορία προέρχεται από την N-απομεθυλίωσή του. Ο μεταβολίτης αυτός έχει εκλεκτικότητα ως προς τις φωσφοδιεστεράσες ανάλογη αυτής της σιλденаφίλης και παρουσιάζει περίπου 50% δραστηριότητα, *in vitro*, ως προς την PDE5, σε σχέση με το μητρικό φάρμακο. Ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω, με τελικό χρόνο ημιζωής 4 ώρες περίπου. Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι συγκεντρώσεις του N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη στο πλάσμα είναι περίπου το 72% εκείνων της σιλденаφίλης μετά την χορήγηση 20 mg τρεις φορές την ημέρα (που αποτελεί συμβολή κατά 36% στις φαρμακολογικές επιδράσεις της σιλденаφίλης). Η επακόλουθη επίδραση στην αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση της σιλденаφίλης από τον οργανισμό είναι 41 l/ώρα με επακόλουθο τελικό χρόνο ημιζωής 3-5 ώρες. Μετά είτε την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση, η σιλденаφίλη αποβάλλεται με τη μορφή μεταβολιτών κυρίως στα κόπρανα (περίπου το 80% της δόσης που χορηγήθηκε από του στόματος) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης που χορηγήθηκε από το στόματος).

Φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Υγιείς ηλικιωμένοι εθελοντές (65 ετών και άνω) εμφάνισαν μειωμένη κάθαρση της σιλδεναφίλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κατά 90% περίπου υψηλότερων συγκεντρώσεων της σιλδεναφίλης και του ενεργού N-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη του στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνες που εμφανίζονται σε νεότερους υγιείς εθελοντές (18-45 ετών). Λόγω διαφορών στο βαθμό δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που οφείλονται στην ηλικία, η αντίστοιχη αύξηση στη συγκέντρωση της ελεύθερης σιλδεναφίλης στο πλάσμα ήταν περίπου 40%.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης = 30-80 ml/min), η φαρμακοκινητική της σιλδεναφίλης δεν μεταβλήθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης των 50 mg. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση της σιλδεναφίλης ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα την μέση αύξηση των AUC και C_{max} κατά 100% και 88% αντίστοιχα, σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά 200% και 79% αντίστοιχα, σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος (Δείκτες Child-Pugh A και B), η κάθαρση της σιλδεναφίλης ήταν μειωμένη και είχε ως αποτέλεσμα τη μέση αύξηση των AUC (85%) και C_{max} (47%), σε σύγκριση με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, οι τιμές AUC και C_{max} για τον N-απομεθυλιωμένο μεταβολίτη αυξήθηκαν σημαντικά κατά 154% και 87% αντιστοίχως σε κίρρωτικούς ασθενείς, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική της σιλδεναφίλης σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί.

Φαρμακοκινητική του πληθυσμού

Σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι μέσες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 20 – 50% υψηλότερες έναντι του ερευνηθέντος εύρους δόσεων των 20 – 80 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε διπλασιασμός της C_{min} σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Από τα δύο ευρήματα προκύπτει χαμηλότερη κάθαρση και/ή υψηλότερη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σιλδεναφίλης σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Από την ανάλυση του φαρμακοκινητικού προφίλ της σιλδεναφίλης σε ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στις παιδιατρικές κλινικές μελέτες, το βάρος του σώματος έδειξε ότι είναι ένας καλός τρόπος πρόβλεψης της έκθεσης του φαρμάκου στα παιδιά. Οι συγκεντρώσεις της σιλδεναφίλης στο πλάσμα υπολογίζεται ότι έχουν χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται ανάμεσα σε 4,2 σε 4,4 ώρες, σε βάρος σώματος από 10 έως 70 kg και δεν έδειξαν κάποιες διαφορές που θα παρουσιάζονταν ως κλινικά σημαντικές. Η C_{max} μετά από μια εφάπαξ δόση σιλδεναφίλης 20 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 49, 104 και 165 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η C_{max} μετά από μια εφάπαξ δόση σιλδεναφίλης 10 mg που χορηγήθηκε από του στόματος υπολογίστηκε στα 24, 53 και 85 ng/ml για ασθενείς με βάρος 70, 20 και 10 kg, αντίστοιχα. Η T_{max} υπολογίστηκε περίπου 1 ώρα μετά από την χορήγηση και ήταν σχεδόν ανεξάρτητη από το βάρος σώματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Στα νεογνά αρουραίων, τα οποία έλαβαν πριν και μετά τη γέννηση 60 mg/kg σιλδεναφίλης (δόση κατά περίπου 50 φορές μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη ανθρώπινη έκθεση στη δοσολογία 20mg τρεις φορές ημερησίως), παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός νεογνών ανά εγκυμοσύνη, μειωμένο βάρος νεογνού την πρώτη ημέρα και μειωμένη επιβίωση τεσσάρων ημερών. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση..

Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με πιθανή σημασία σε κλινική χρήση, σε ζώα μετά από έκθεση σε επίπεδα κλινικά σχετιζόμενα, οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν επίσης σε κλινικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (PH 102)
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο
Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη 6 mPas
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC-Al σε κουτί των 90 ή 300 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
Διάρτητες κυψέλες PVCAI μονάδων δόσης σε κουτί που περιέχει 90 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμοκοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysildecard 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιλδεναφίλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg σιλδεναφίλης (ως κιτρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΤΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Mysildecard 20 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mysildecard 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σιλδεναφίλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β.ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mysildecard 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σιλδεναφίλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Mysildecard και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mysildecard
3. Πώς να πάρετε το Mysildecard
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mysildecard
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mysildecard και ποια είναι η χρήση του

Το Mysildecard περιέχει τη δραστική ουσία της σιλδεναφίλης που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5).

Το Mysildecard μειώνει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες καθώς διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων.

Το Mysildecard χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) σε ενήλικες και παιδιά και εφήβους από 1 έως 17 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mysildecard

Μην πάρετε το Mysildecard:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σιλδεναφίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση του άλγους στο στήθος (ή στηθάγχης). Το Mysildecard μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη δράση των φαρμάκων αυτών. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αν δεν είστε βέβαιοι ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- αν παίρνετε ριοσιγουάτη. Αυτό το φάρμακο είναι για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες) και χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (δηλ. υψηλή αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες, λόγω θρομβώσεων). Οι αναστολείς PDE5, όπως η σιλδεναφίλη, έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν την υποτασική επίδραση αυτού του φαρμάκου. Εάν λαμβάνετε ριοσιγουάτη ή δεν είστε σίγουρος ενημερώστε τον γιατρό σας.
- αν έχετε πρόσφατα υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, ή αν έχετε σοβαρό πρόβλημα με το συκώτι σας ή αν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (< 90/50 mmHg).

- αν παίρνετε κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία μυκητιάσεων όπως κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη ή φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη (για λοίμωξη HIV).
- αν είχατε ποτέ απώλεια της όρασης εξαιτίας ενός προβλήματος ροής του αίματος προς το οπτικό νεύρο στο μάτι που ονομάζεται μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (NAION).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Mysildecard εάν:

- η ασθένειά σας οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση φλέβας στους πνεύμονες και όχι σε απόφραξη ή στένωση αρτηρίας.
- έχετε σοβαρό πρόβλημα με την καρδιά σας
- έχετε πρόβλημα στις κοιλίες της καρδιάς σας, οι οποίες είναι οι κοιλότητες που αντλούν αίμα
- έχετε υψηλή πίεση αίματος στα αιμοφόρα αγγεία στους πνεύμονες
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση στην ανάπαυση
- χάνετε μεγάλη ποσότητα σωματικών υγρών (αφυδάτωση) που μπορεί να παρουσιαστεί όταν ιδρώνετε πολύ ή δεν πίνετε αρκετά υγρά. Αυτό μπορεί να συμβεί εάν είστε άρρωστος με πυρετό, έμετο, ή διάρροια
- έχετε μια σπάνια, κληρονομική πάθηση των ματιών (μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχετε μια διαταραχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο των κυττάρων του αίματος (λευχαιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή εάν έχετε οποιαδήποτε ασθένεια ή δυσμορφία στο πέος σας.
- στην τρέχουσα περίοδο έχετε έλκος του στομάχου ή κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος (όπως η αιμορροφιλία) ή προβλήματα ρινικής αιμορραγίας.
- παίρνετε φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία

Κατά τη θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην όραση, με τη χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, συμπεριλαμβανομένου και της σιλδεναφίλης, με άγνωστη συχνότητα: μερική, ξαφνική, προσωρινή ή μόνιμη μείωση ή απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια.

Αν σας συμβεί ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης, **σταματήστε να παίρνετε Mysildecard και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Έχει αναφερθεί παρατεταμένη και ορισμένες φορές οδυνηρή στύση σε άνδρες μετά από λήψη σιλδεναφίλης. Εάν έχετε στύση, η οποία διαρκεί συνεχόμενα για περισσότερο από 4 ώρες, **σταματήστε να παίρνετε Mysildecard και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας** (βλέπε επίσης παράγραφο 4).

Ειδικές προειδοποιήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα:

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

Παιδιά

Το Mysildecard δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω του 1 έτους

Άλλα φάρμακα και Mysildecard

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Φάρμακα που περιέχουν νιτρικά ή δότες οξειδίου του αζώτου όπως το νιτρικό αμύλιο. Τα φάρμακα αυτά δίνονται συχνά για ανακούφιση της στηθάγχης ή «πόνου στο στήθος» (βλέπε παράγραφο 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Mysildecard)
- Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ήδη λαμβάνετε ριοσιγουάτη (βλ. παράγραφο 2).
- Θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση (π.χ. βοσεντάνη, ιλοπρόστη)

- Φάρμακα που περιέχουν St. John's Wort (φυτικό φαρμακευτικό προϊόν), ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται στην θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για την θεραπεία της επιληψίας)
- Φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (για παράδειγμα βαρφαρίνη) αν και δεν είχαν ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια
- Φάρμακα που περιέχουν ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων), σακουιναβίρη (για λοίμωξη HIV) ή νεφαζοδόνη (για κατάθλιψη), καθώς πιθανόν να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης σας.
- Άλφα-αναστολείς (π.χ. δοξαζοσίνη), για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή προβλημάτων του προστάτη, καθώς ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που να καταλήξουν στην μείωση της αρτηριακής σας πίεσης (π.χ. ζάλη, καρηβαρία).
- Φάρμακα που περιέχουν σακουμιπριλ/βαλσαρτάνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Το Mysildecard με τροφή και ποτό

Δεν πρέπει να πίνετε χυμό grapefruit ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με Mysildecard.

Κύηση και θηλασμός

Αν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Mysildecard δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Το Mysildecard δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Το Mysildecard δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mysildecard μπορεί να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την όραση. Θα πρέπει να γνωρίζετε πώς αντιδρά ο οργανισμός σας στο φάρμακο, προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

Το Mysildecard περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Mysildecard

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 20 mg τρεις φορές την ημέρα (λαμβάνεται ανά διάστημα 6 έως 8 ωρών), με ή χωρίς φαγητό.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Για παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 10 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους ≤ 20 kg ή 20 mg τρεις φορές την ημέρα για παιδιά και εφήβους > 20 kg, και λαμβάνεται με ή χωρίς την συνοδεία φαγητού. Υψηλότερες δόσεις δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περίπτωση χορήγησης 20 mg τρεις φορές ημερησίως. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι πιο κατάλληλες για χορήγηση σε ασθενείς ≤ 20 kg και άλλους νεότερους ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία.

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Mysildecard από την κανονική

Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας συνιστά ο γιατρός σας.

Αν πάρετε περισσότερο φάρμακο απ' όσο σας έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Αν λάβετε περισσότερο Mysildecard από ότι πρέπει μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αν ξεχάσετε να πάρετε το Mysildecard

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mysildecard, πάρτε μια δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο σας τις συνήθεις ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Mysildecard

Η ξαφνική διακοπή της θεραπείας με το Mysildecard μπορεί να χειροτερεύσει τα συμπτώματά σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Mysildecard αν δεν σας το πει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να μειώσετε τη δόση για λίγες μέρες πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν βιώσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Mysildecard και να επικοινωνήσετε αμέσως με έναν γιατρό (βλέπε επίσης παράγραφο 2):

- αν παρουσιάσετε ξαφνική μείωση ή απώλεια της όρασης (άγνωστη συχνότητα).
- αν παρουσιάσετε στύση συνεχούς διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ωρών. Παρατεταμένες και ορισμένες φορές οδυνηρές στύσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες μετά τη λήψη σιλδεναφίλης (άγνωστη συχνότητα).

Ενήλικες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) ήταν κεφαλαλγία, έξαψη στο πρόσωπο, δυσπεψία, διάρροια και πόνος στα χέρια ή στα πόδια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους) περιλάμβαναν: υποδερμική λοίμωξη, γριπώδη συμπτώματα, φλεγμονή στους κόλπους της μύτης, μειωμένο αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), κατακράτηση υγρών, δυσκολία στον ύπνο, άγχος, ημικρανία, τρέμουλο, αίσθημα νηγμού, αίσθημα καύσου, μειωμένη αίσθηση αφής, αιμορραγία στο οπίσθιο μέρος του οφθαλμού, επιδράσεις στην όραση, θάμβος οράσεως και ευαισθησία στο φως, επιδράσεις στην οπτική αντίληψη των χρωμάτων, ερεθισμένους οφθαλμούς, εστίες αιμορραγίας στον οφθαλμό/εξέρυθρους οφθαλμούς, ίλιγγο, βρογχίτιδα, ρινική αιμορραγία, καταρροή, βήχα, βουλωμένη μύτη, φλεγμονή του στομάχου, γαστρεντερίτιδα, αίσθημα καύσου κάτω από το στήθος, αιμορροΐδες, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία, απώλεια τριχών, ερυθρότητα του δέρματος, νυκτερινούς ιδρώτες, μυικούς πόνους, οσφυαλγία και αυξημένη θερμοκρασία του σώματος

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) συμπεριελάμβαναν: μειωμένη οξύτητα της όρασης, διπλωπία, μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, αιμορραγία πέους, παρουσία αίματος στο σπέρμα και/ή στα ούρα και διόγκωση του μαστού στους άνδρες.

Έχει επίσης αναφερθεί δερματικό εξάνθημα και αιφνίδια μείωση ή απώλεια της ακοής και μειωμένη αρτηριακή πίεση με άγνωστη συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Παιδιά και έφηβοι

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία που σχετίζεται με την καρδιά, υψηλή πίεση αίματος στους πνεύμονες, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, λοίμωξη του αναπνευστικού, βρογχίτιδα, ιογενής λοίμωξη στο στομάχι και στο έντερο, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και κοιλότητες στα δόντια.

Οι παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι είναι σχετιζόμενες με την θεραπεία και αναφέρθηκαν μη συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα), αλλεργική αντίδραση (όπως δερματικό εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, αναπνευστικό συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση), σπασμοί, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, εξασθένιση της ακοής, λαχάνιασμα, φλεγμονή του πεπτικού συστήματος, αναπνευστικός συριγμός λόγω διαταραχής της ροής του αέρα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ήταν πονοκέφαλος, έμετος, λοίμωξη του λαιμού, πυρετός, διάρροια, γρίπη και ρινορραγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί συχνά (μπορούν να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα) ήταν ναυτία, αυξημένες στύσεις, πνευμονία και καταρροή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mysildecard

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mysildecard

- Η δραστική ουσία είναι η σιλденаφίλη. Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg σιλденаφίλης (ως κιτρικό άλας).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας του δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (PH 102), όξινο φωσφορικό ασβέστιο, νατρίουχος διασταυρούμενη καρμελλόζη και στεατικό μαγνήσιο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Mysildecard περιέχει νάτριο».)
Επικάλυψη δισκίου: υπομελλόζη (6 mPas), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και τριακετίνη.

Εμφάνιση του Mysildecard και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mysildecard είναι λευκά και έχουν στρογγυλό σχήμα. Τα δισκία φέρουν την επισήμανση Μ στη μία πλευρά και την επισήμανση SL των 20 στην άλλη. Τα δισκία παρέχονται σε κυψέλες, σε κουτιά των 90, 300 και (90 × 1) δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας:

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis 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

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

France

Substipharma
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

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

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

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.