

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mysildecard 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sildenafilum 20 mg (ve formě citrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta (o průměru přibližně 6,5 mm). Na jedné straně tablety je vyraženo M a na druhé straně SL nad číslovkou 20.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba dospělých pacientů trpících plicní arteriální hypertenzí třídy II a III podle klasifikace WHO, s cílem zlepšit fyzickou zdatnost. Byla prokázána účinnost v léčbě primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při onemocnění pojivových tkání.

Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 1-17 let s plicní arteriální hypertenzí. Účinnost ve smyslu zlepšení fyzické zdatnosti nebo plicní hemodynamiky byla prokázána u primární plicní hypertenze a plicní hypertenze při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a dále sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze. V případě zhoršení klinických funkcí navzdory léčbě přípravkem Mysildecard je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 20 mg 3x denně. Lékař musí poučit pacienta, který zapomene užít dávku přípravku Mysildecard, aby užil dávku co nejdříve a poté pokračoval v užívání jako obvykle. Pacient nesmí užít dvojitou dávku jako náhradu zapomenuté dávky.

Pediatrická populace (1 rok až 17 let)

U pediatrických pacientů ve věku 1-17 let je doporučená dávka při hmotnosti ≤ 20 kg 10 mg 3x denně a při hmotnosti > 20 kg je 20 mg 3x denně. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz rovněž body 4.4 a 5.1). 20 mg tableta nesmí být podána v případech, kde je možné podání 10 mg 3x denně mladším pacientům. Jsou k dispozici jiné lékové formy pro podání pacientům s hmotností ≤ 20 kg a jiným mladším pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety.

Použití u pacientů užívajících další léčivé přípravky

Jakékoli úpravě dávky musí předcházet pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika. Úprava dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně je vhodná při souběžném podání sildenafilu pacientům užívajícím

inhibitory CYP3A4, jako je erythromycin nebo sachinavir. Snížení dávky na 20 mg 1x denně je doporučeno při souběžném podání se silnějšími inhibitory CYP3A4 jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon. Pro užití sildenafilu s nejsilnějšími induktory CYP3A4 viz bod 4.3. Při souběžném podání s induktory CYP3A4 může existovat potřeba úpravy dávky sildenafilu (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Úprava dávky není u starších pacientů potřeba. Klinická účinnost, měřená porovnáním vzdálenosti 6minutové chůze, může být u starších pacientů nižší.

Poškození ledvin

Úprava dávky při zahájení léčby není potřeba u pacientů s poškozením ledvin, včetně závažného poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Pouze pokud není léčba dobře snášena, je třeba zvážit, po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika, úpravu dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně.

Poškození jater

U pacientů s poškozením jater (Child-Pugh skóre A a B) není úprava dávky při zahájení léčby potřeba. Pouze pokud není léčba dobře snášena, je třeba zvážit po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika úpravu dávky směrem dolů na 20 mg 2x denně.

Sildenafil je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh skóre C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sildenafilu u dětí mladších 1 roku nebyla zjišťována. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Ukončení léčby

Dostupné údaje nenaznačují, že by přerušení léčby sildenafilem bylo spojeno s rebound-efektem – zhoršením symptomů plicní arteriální hypertenze. Před ukončením léčby je ale vhodné zvážit postupné snižování dávky, aby se zabránilo případnému vzniku náhlého klinického zhoršení. Během období vysazování přípravku se doporučuje zvýšená pozornost.

Způsob podání

Přípravek Mysildecard je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají s odstupem přibližně 6 až 8 hodin, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě vzhledem k hypotenzivnímu účinku nitrátů (viz bod 5.1).

Současné podávání PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

Kombinace s nejsilnějšími inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Pacienti, kteří v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ztratili zrak u jednoho oka, bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím PDE5 inhibitoru či nikoli (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována v následujících podskupinách pacientů a jeho užití je proto kontraindikováno:

- Závažné poškození jater,
- Nedávná anamnéza cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu,
- Závažná hypotenze (krevní tlak < 90/50 mmHg) na počátku léčby.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost sildenafilu nebyla zjišťována u pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí (funkční třída IV). Dojde-li ke zhoršení klinických funkcí, je třeba zvážit možnost léčby doporučenou pro závažnou fázi onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2). Poměr přínosu a rizika sildenafilu nebyl zjišťován u pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy I dle WHO. Studie se sildenafilem byly prováděny u forem plicní arteriální hypertenze: primární (idiopatické), při onemocnění pojivové tkáně a PAH při vrozené srdeční vadě (viz bod 5.1). Užití sildenafilu u jiných forem PAH není doporučeno.

V dlouhodobé pediatrické rozšířené studii byl u pacientů, kteří užívali vyšší než doporučené dávky, pozorován zvýšený počet úmrtí. Proto se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat vyšší než doporučené dávky (viz rovněž body 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnost sildenafilu nebyla zjišťována u pacientů se známou dědičnou degenerativní poruchou retiny, jako je *retinitis pigmentosa* (menší část těchto pacientů má dědičné poruchy fosfodiesterázy retiny), a proto není jeho použití doporučeno.

Vazodilatační účinek

Při předepisování sildenafilu by měl lékař pečlivě zvážit, zda by pacient s některými onemocněními mohl být nepříznivě ovlivněn mírným až středně silným vazodilatačním účinkem sildenafilu, např. pacient s hypotenzí, dehydratací, se závažnou obstrukcí odtoku krve z levé komory nebo autonomní dysfunkcí (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu na trh v indikaci léčby erektilní dysfunkce, byly hlášeny případy závažných kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, náhlé srdeční smrti, komorové arytmie, mozkového krvácení, tranzitorních ischemických atak, hypertenze a hypotenze. Tyto příhody se vyskytly v časové souvislosti s užitím sildenafilu. Většina z těchto pacientů, ale ne všichni, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory. Řada hlášených příhod vznikla během nebo krátce po pohlavním styku a několik hlášených příhod vzniklo krátce po užití sildenafilu bez souvislosti se sexuální aktivitou. Není možné určit, zda tyto příhody souvisejí přímo s těmito nebo jinými faktory.

Priapismus

Sildenafil by měl být užíván s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza či Peyroneova choroba) či u pacientů, kteří mají onemocnění predisponující k priapismu (jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom či leukémie).

Při použití sildenafilu po uvedení přípravku na trh byla hlášena protrahovaná erekce a priapismus. V případě erekce, která přetrvává déle než 4 hodiny, má pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc. Pokud není priapismus okamžitě léčen, mohl by vést k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence (viz bod 4.8).

Vazookluzivní krize u pacientů se srpkovitou anémií

Sildenafil nesmí být podáván pacientům s plicní hypertenzí sekundární k srpkovité anémii. V klinických studiích byly u pacientů užívajících sildenafil častěji hlášeny příhody vazookluzivní krize než u pacientů užívajících placebo, což mělo za následek předčasné ukončení studie.

Účinky na zrak

V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně hlášeny případy poruchy zraku. V souvislosti s užitím sildenafilu i jiných inhibitorů PDE5 byly spontánně a z observační studie hlášeny případy vzácného onemocnění neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) (viz bod 4.8). V případě náhlé poruchy zraku je nutné ihned ukončit léčbu a zvážit další možnosti léčby (viz bod 4.3).

Alfa-blokátory

Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory může u některých vnímavých pacientů vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Aby se minimalizovala možnost vzniku posturální hypotenze, měli by pacienti, léčení alfa-blokátory, být před zahájením terapie sildenafilem hemodynamicky stabilní. Lékaři by měli pacienty poučit, jak se zachovat v případě, že se objeví příznaky hypotenze.

Krvácivé stavy

Studie provedené na lidských krevních destičkách naznačují, že sildenafil *in vitro* zesiluje antiagregační účinky nitroprusidu sodného. Informace o bezpečnosti podávání sildenafilu pacientům s krvácivými stavy či aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto by těmto pacientům měl sildenafil být podáván pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika.

Antagonisté vitamínu K

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a zvláště u pacientů s plicní arteriální hypertenzí při onemocnění pojivové tkáně existuje možnost zvýšení rizika krvácení, je-li sildenafil podán pacientům již užívajícím antagonistu vitamínu K.

Venookluzivní choroba

O užití sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí spojenou s plicní venookluzivní chorobou nejsou k dispozici žádné údaje. Při užití vazodilatačních přípravků (hlavně prostacyklinu) byly však u těchto pacientů hlášeny případy život ohrožujícího plicního edému. Proto když se u pacientů s plicní arteriální hypertenzí po podání sildenafilu objeví příznaky plicního edému, je třeba vzít v úvahu přidruženou venookluzivní chorobu.

Užívání sildenafilu s bosentanem

Účinnost sildenafilu u pacientů již léčených bosentanem nebyla přesvědčivě prokázána (viz body 4.5 a 5.1).

Současné použití s jinými inhibitory PDE5

Bezpečnost a účinnost kombinace sildenafilu s jinými inhibitory PDE5, včetně současného podávání sildenafilu na léčbu erektilní dysfunkce, nebyla u pacientů s PAH hodnocena. Proto se případné použití těchto kombinací nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky ostatních přípravků na sildenafil

In vitro studie

Metabolizmus sildenafilu je zprostředkován převážně cytochromem P450 (CYP), izoformou 3A4 (hlavní cesta) a 2C9 (vedlejší cesta). Proto inhibitory těchto izoenzymů mohou snížit clearance sildenafilu a induktory těchto enzymů mohou jeho clearance zvýšit. Pro doporučení dávek viz body 4.2 a 4.3.

In vivo studie

Bylo hodnoceno souběžné podání p.o. sildenafilu a i.v. epoprostenolu (viz bod 4.8 a 5.1).

Účinnost a bezpečnost sildenafilu souběžně podávaného s jinou léčbou plicní arteriální hypertenze (např. ambrisentan, iloprost) nebyla v kontrolovaných studiích zjišťována. Proto je v případě souběžné léčby nutná opatrnost.

Bezpečnost a účinnost sildenafilu při souběžném podání s jinými inhibitory PDE5 nebyla u pacientů s plicní arteriální hypertenzí zjišťována (viz bod 4.4).

Populační farmakokinetická analýza dat z klinických studií plicní arteriální hypertenze ukázala snížení clearance sildenafilu a/nebo zvýšení perorální biologické dostupnosti, pokud byl sildenafil podáván spolu se substráty CYP3A4 či s kombinací substrátů CYP3A4 a beta-blokátorů. Tyto faktory byly jediné, které statisticky významně ovlivňovaly farmakokinetiku sildenafilu u pacientů s plicní hypertenzí. Expozice sildenafilu u pacientů užívajících substráty CYP3A4 či substráty CYP3A4 s beta-blokátory byla o 43% a o 66% vyšší než u pacientů, kteří tuto skupinu léků neužívali. Expozice sildenafilu byla 5x vyšší při dávce 80 mg 3x denně ve srovnání s expozicí při dávce 20 mg 3x denně. Toto rozmezí koncentrací pokrývá vzestup expozice sildenafilu pozorovaný ve specificky navržených studiích lékových interakcí s inhibitory CYP3A4 (kromě nejsilnějších inhibitorů CYP3A4, např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

Předpoklad, že induktory CYP3A4 mají značný vliv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, byl potvrzen v interakční studii *in vivo* s induktorem CYP3A4 bosentanem.

Současné podávání bosentanu (středně silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možná i CYP2C19) v dávce 125 mg 2x denně se sildenafilem v dávce 80 mg 3x denně (při rovnovážném stavu) po dobu 6 dnů vedlo u zdravých dobrovolníků k 63% snížení AUC sildenafilu. Populační farmakokinetická analýza údajů o sildenafilu získaných od dospělých pacientů s PAH v klinických hodnoceních zahrnujících 12týdenní studii k zhodnocení účinnosti a bezpečnosti perorálně podávaného sildenafilu v dávce 20 mg třikrát denně, přidaného ke stabilní dávce bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denně), ukázala snížení expozice sildenafilu při souběžném podávání s bosentanem podobné tomu, které bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků (viz body 4.4 a 5.1).

Účinnost sildenafilu je třeba více monitorovat u pacientů, kteří souběžně užívají silné induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka a rifampicin.

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy ritonaviru, který je vysoce účinným inhibitorem P450, při rovnovážném stavu (500 mg 2x denně) a sildenafilu (100 mg, jedna dávka) vedlo k 300% (čtyřnásobnému) vzestupu C_{max} sildenafilu a 1000% (jedenáctinásobnému) vzestupu plazmatické AUC sildenafilu. Po 24 hodinách byly plazmatické hladiny sildenafilu stále kolem 200 ng/ml, v porovnání s 5 ng/ml při podávání sildenafilu samotného. To je v souladu s výrazným účinkem ritonaviru na široké spektrum substrátů P450. Vzhledem k těmto výsledkům je současné podávání sildenafilu a ritonaviru pacientům s plicní arteriální hypertenzí kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, inhibitoru CYP3A4, při rovnovážném stavu (1200 mg 3x denně) spolu se sildenafilem (100 mg, jedna dávka) vedlo ke 140% vzestupu C_{max} sildenafilu a 210% vzestupu AUC sildenafilu. Sildenafil neměl žádný účinek na farmakokinetiku sachinaviru. Pro doporučení dávek viz bod 4.2.

Pokud byla jednotlivá dávka 100 mg sildenafilu podána s erythromycinem, středně silným inhibitorem CYP3A4, při rovnovážném stavu (500 mg 2x denně po dobu 5 dnů), došlo k 182% vzestupu systémové expozice sildenafilu (AUC). Pro doporučení dávek viz bod 4.2. U zdravých mužských dobrovolníků nebyly pozorovány známky vlivu azithromycinu (500 mg denně po dobu 3 dnů) na AUC, C_{max} , T_{max} , eliminační konstantu nebo následný poločas sildenafilu nebo jeho hlavních cirkulujících metabolitů. Není potřeba úprava dávek. Cimetidin (800 mg), inhibitor cytochromu P450 a nespecifický inhibitor CYP3A4, způsoboval 56% vzestup plazmatických koncentrací sildenafilu, pokud byl podáván zdravým dobrovolníkům současně se sildenafilem v dávce 50 mg. Není potřeba úprava dávek.

Nejsilnější inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a itraconazol mají zřejmě účinky podobné jako ritonavir (viz bod 4.3). Inhibitory CYP3A4 jako je klarithromycin, telithromycin a nefazodon mají zřejmě účinek mezi účinkem ritonaviru a inhibitory CYP3A4 jako je sachinavir nebo erythromycin,

předpokládá se sedminásobný vzestup expozice. Proto jsou-li užívány inhibitory CYP3A4, je doporučena úprava dávkování, viz bod 4.2.

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s plicní arteriální hypertenzí naznačuje, že souběžné podání beta-blokátorů v kombinaci se substráty CYP3A4 může vyústit v další vzestup expozice sildenafilu ve srovnání s podáním samotných substrátů CYP3A4.

Grapefruitová šťáva je slabým inhibítorem metabolismu CYP3A4 ve střevní stěně a může vést k mírnému vzestupu plazmatických hladin sildenafilu. Není potřeba úprava dávek, nicméně se nedoporučuje souběžné podání sildenafilu a grapefruitové šťávy.

Jednotlivá dávka antacid (hydroxid hořečnatý/hydroxid hlinitý) neovlivnila biologickou dostupnost sildenafilu.

Současné podávání perorální antikoncepce (ethinylestradiol 30 mg a levonorgestrel 150 mg) nemělo na farmakokinetiku sildenafilu žádný vliv.

Nikorandil je hybridní aktivátor draslíkových kanálů a nitrát. Vzhledem k nitrátové složce má potenciál k závažným interakcím se sildenafilem (viz bod 4.3).

Účinky sildenafilu na jiné přípravky

In vitro studie

Sildenafil je slabý inhibitor cytochromu P450, izoforem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 (IC₅₀ > 150 nm).

Neexistují data týkající se interakce sildenafilu a nespecifických inhibitorů fosfodiesterázy, jako je teofylin a dipyridamol.

In vivo studie

Při podání sildenafilu (50 mg) souběžně s tolbutamidem (250 mg) či warfarinem (40 mg), které jsou oba metabolizovány na CYP2C9, nebyly pozorovány žádné interakce.

Sildenafil neměl významný vliv na expozici atorvastatinu (AUC zvýšeno o 11%), z čehož lze usuzovat, že sildenafil nemá klinicky významný účinek na CYP3A4.

Žádné interakce nebyly pozorovány ani mezi sildenafilem (100 mg, jedna dávka) a acenokumarolem.

Sildenafil (50 mg) nepotencoval prodloužení doby krvácení, způsobené kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencoval hypotenzivní účinek alkoholu u zdravých dobrovolníků s průměrnou maximální hladinou alkoholu v krvi 80 mg/dl.

Ve studii se zdravými dobrovolníky vedl sildenafil při rovnovážném stavu (80 mg 3x denně) k 50% vzestupu AUC bosentanu (125 mg 2x denně). Populační farmakokinetická analýza údajů ze studie u dospělých pacientů s PAH na základní léčbě bosentanem (62,5 mg – 125 mg 2x denně) ukázala při souběžném podávání sildenafilu v ustáleném stavu (20 mg 3x denně) vzestup AUC bosentanu v menším rozsahu (20% (95% CI: 9,8 - 30,8), než bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků při souběžném podávání s 80 mg sildenafilu 3x denně (viz body 4.4 a 5.1).

Ve specifické studii interakcí, kde byl sildenafil (100 mg) podáván současně s amlodipinem u hypertenzních pacientů, došlo k přídatnému snížení systolického krevního tlaku vleže o 8 mmHg. Odpovídající přídatné snížení diastolického tlaku vleže bylo 7 mmHg. Tato přídatná snížení tlaku byla srovnatelná s podáním samotného sildenafilu zdravým dobrovolníkům.

Ve třech specifických studiích lékových interakcí byl pacientům s benigní hyperplázií prostaty (BPH) stabilizovaným na terapii doxazosinem podáván současně doxazosin (4 mg a 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg či 100 mg). V těchto studovaných populacích byl pozorován přídatný pokles systolického a diastolického krevního tlaku vleže průměrně o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg a 8/4 mmHg v uvedeném pořadí a průměrný pokles krevního tlaku vestoje o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg a 4/5 mmHg. Když byly sildenafil a doxazosin podávány současně pacientům stabilizovaným na léčbě doxazosinem, byly vzácně hlášeny případy pacientů, kteří měli epizody symptomatické posturální hypotenze. Tato hlášení zahrnovala závrať a točení hlavy, ale nikoliv synkopy. Současné podávání sildenafilu pacientům užívajícím alfa-blokátory může u některých vnímavých pacientů vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.4).

Sildenafil (100 mg, jedna dávka) neovlivnil farmakokinetiku inhibitoru HIV proteázy sachinaviru, jenž je substrátem/inhibitorem CYP3A4, v rovnovážném stavu.

Ve shodě se známými účinky sildenafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) (viz bod 5.1) je sildenafil schopen zesilovat hypotenzivní účinky nitrátů. Jeho současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý nebo nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riocigvát: Předklinické studie ukázaly aditivní systémový účinek při snižování krevního tlaku, když byly inhibitory PDE5 kombinovány s riocigvát. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zesiluje hypotenzní účinek inhibitorů PDE5. U sledované populace nebyl prokázán příznivý klinický účinek kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně sildenafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sildenafil nemá žádný klinicky významný dopad na plazmatické hladiny perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol 30 mg a levonorgestrel 150 mg).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku, a kontracepce u mužů i žen

Vzhledem k nedostatku údajů o účinku sildenafilu na těhotné ženy není užití přípravku Mysildecard u žen ve fertilním věku doporučeno, pokud neužívají vhodnou kontracepční metodu.

Těhotenství

Údaje o podávání sildenafilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie vlivu na těhotenství a vývoj zárodku/plodu provedené na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. Studie na zvířatech prokázaly toxicitu týkající se postnatálního vývoje (viz bod 5.3).

Vzhledem k nedostatku údajů by v případech, kdy to není nezbytné, neměl být přípravek Mysildecard podáván těhotným ženám.

Kojení

Není známo, zda sildenafil prochází do mateřského mléka. Přípravek Mysildecard by neměl být podáván kojícím matkám.

Fertilita

Neklinická data neprokázala na základě běžných studií fertility žádné riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mysildecard má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k tomu, že byly v klinických studiích sildenafilu popsány závratě a poruchy zraku, pacienti by předtím, než budou řídit či používat stroje, měli být poučeni o tom, jak mohou být přípravkem Mysildecard ovlivněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pivotalní, placebem kontrolované studii léčby plicní arteriální hypertenze sildenafilem, bylo randomizováno celkem 207 pacientů k léčbě sildenafilem v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně a 70 pacientů k užívání placebo. Délka léčby byla 12 týdnů. Celková četnost přerušení léčby ve skupině léčené sildenafilem v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně byla 2,9%, 3% resp. 8,5%, ve srovnání s 2,9% ve skupině užívající placebo. Z 277 pacientů, kteří dokončili léčbu v pivotalní studii, jich 259 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg 3x denně (4násobně vyšší než doporučená dávka 20 mg 3x denně) a po 3 letech dostávalo dávku sildenafilu 80 mg 3x denně 87% ze 183 pacientů.

V placebem kontrolované studii se sildenafilem, jako přídatné léčby k intravenózně podanému epoprostenolu v léčbě plicní arteriální hypertenze, bylo 134 pacientů léčeno sildenafilem (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, 3x denně, dle snášenlivosti) a epoprostenolem a 131 pacientů léčených placebem a epoprostenolem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková četnost přerušení léčby u pacientů léčených sildenafilem/epoprostenolem z důvodu nežádoucích účinků byla 5,2% v porovnání s 10,7% u pacientů užívajících placebo/epoprostenol. Nově hlášené nežádoucí účinky, které se objevily častěji u skupiny užívající sildenafil/epoprostenol, byly oční hyperemie, rozmazané vidění, ucpaný nos, noční pocení, bolest zad a sucho v ústech. Známé nežádoucí účinky – bolest hlavy, návaly, bolest končetin a otok - byly zaznamenány s vyšší četností u pacientů léčených sildenafilem/ epoprostenolem ve srovnání s placebem/ epoprostenolem. Ze všech subjektů, které dokončily původní studii, jich 242 vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Byly podávány dávky do 80 mg 3x denně a po 3 letech dostávalo dávku sildenafilu 80 mg 3x denně 68% ze 133 pacientů.

Ve 2 placebem kontrolovaných studiích byly nežádoucí příhody všeobecně mírné až střední závažnosti. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě sildenafilem (10% nebo více) v porovnání s placebem byla bolest hlavy, návaly, dyspepsie, průjem a bolesti končetin.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky, které se vyskytly u > 1% pacientů léčených sildenafilem a byly častější (rozdíl > 1%) u sildenafilu v pilotní studii nebo v souboru kombinovaných dat získaných z placebem kontrolovaných studií léčby plicní arteriální hypertenze při dávkách 20, 40 a 80 mg 3x denně. Jsou seřazeny podle skupin a frekvence (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných dat není možné určit)). V každém určení frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedena kurzívou.

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Časté	celulitida, chřipka, bronchitida, sinusitida, rinitida, gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému Časté	anémie
Poruchy metabolismu a výživy Časté	retence tekutin

MedDRA třídy orgánových systémů (v.14.0)	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy Časté	insomnie, úzkost
Poruchy nervového systému Velmi časté Časté	bolest hlavy migréna, třes, parestézie, pocity pálení, hypestezie
Poruchy oka Časté Méně časté Není známo	krvácení retiny, poškození zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění oka, oční hyperemie snížení ostrosti zraku, dvojitě vidění, nepříjemný pocit v oku <i>Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)*, retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole*</i>
Poruchy ucha a labyrintu Časté Není známo	vertigo <i>náhlá ztráta sluchu</i>
Cévní poruchy Velmi časté Není známo	flush <i>hypotenze</i>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté	Epistaxe, kašel, ucpaný nos
Gastrointestinální poruchy Velmi časté Časté	průjem, dyspepsie gastritida, refluxní choroba jícnu, hemoroidy, abdominální distenze, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně Časté Není známo	alopecie, erytém, noční pocení <i>vyrážka</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté Časté	bolest končetin myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté	hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté Není známo	penilní hemoragie, hematospermie, gynekomastie <i>priapismus, zvýšená erekce</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté	horečka

*Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících sildenafil pro léčbu erektilní dysfunkce (MED).

Pediatrická populace

V placebem kontrolované studii sildenafilu u pacientů ve věku 1-17 let s plicní arteriální hypertenzí bylo léčeno celkem 174 pacientů 3x denně buď nízkou dávkou (10 mg u pacientů s hmotností > 20 kg; žádný pacient s hmotností ≤ 20 kg neužíval nízkou dávku), střední dávkou (10 mg u pacientů s hmotností ≥ 8-20 kg, 20 mg u pacientů s hmotností ≥ 20-45 kg, 40 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) nebo vysokou dávkou (20 mg u pacientů s hmotností ≥ 8-20 kg, 40 mg u pacientů s hmotností ≥ 20-45 kg, 80 mg u pacientů s hmotností > 45 kg) sildenafilu a 60 pacientů dostávalo placebo.

Profil nežádoucích účinků pozorovaný v této pediatrické studii byl obecně shodný s profilem pozorovaným u dospělých (viz tabulka výše). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly

pozorovány (s četností $\geq 1\%$) u pacientů léčených sildenafilem (kombinované dávky) s četností $> 1\%$ oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo, byly horečka (11,5%), infekce horních cest dýchacích (11,5%), zvracení (10,9%), zvýšená erekce (včetně spontánní erekce penisu u mužských subjektů) (9,0%), nauzea (4,6%), bronchitida (4,6%), faryngitida (4,0%), rinorea (3,4%), pneumonie (2,9%) a rinitida (2,9%).

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty léčené sildenafilem pokračovaly ve stejném léčebném režimu, zatímco subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v průběhu trvání krátkodobé a dlouhodobé studie byly v zásadě obdobné jako nežádoucí účinky pozorované v krátkodobé studii. Nežádoucími účinky, které byly hlášeny u $> 10\%$ z 229 subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek, včetně 9 pacientů, kteří nepokračovali do dlouhodobé studie), byly infekce horních cest dýchacích (31%), bolest hlavy (26%), zvracení (22%), bronchitida (20%), faryngitida (18%), pyrexie (17%), průjem (15%), chřipka (12%) a epistaxe (12%). Většina těchto nežádoucích účinků byla považována za mírné a středně závažné.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 94 (41%) z 229 subjektů užívajících sildenafil. Z 94 subjektů nahlašujících závažné nežádoucí účinky jich 14/55 (25,5%) bylo ve skupině užívající nízkou dávku, 35/74 (47,3%) ve skupině užívající střední dávku a 45/100 (45%) ve skupině užívající vysokou dávku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny s frekvencí $\geq 1\%$ u subjektů léčených sildenafilem (kombinovaná skupina dávek), byly pneumonie (7,4%), srdeční selhání (5,2%), plicní hypertenze (5,2%), infekce horních cest dýchacích (3,1%), pravostranné srdeční selhání (2,6%), gastroenteritida (2,6%), synkopa (2,2%), bronchitida (2,2%), bronchopneumonie (2,2%), plicní arteriální hypertenze (2,2%), bolest na hrudi (1,7%), zubní kaz (1,7%), kardiogenní šok (1,3%), virová gastroenteritida (1,3%), infekce močového ústrojí (1,3%).

Následující závažné nežádoucí účinky byly považovány za související s léčbou: enterokolitida, křeče, hypersenzitivita, stridor, hypoxie, neurosenzorická hluchota a komorová arytmie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studiích jednotlivých dávek až do 800 mg u zdravých dobrovolníků byly nežádoucí účinky podobné těm, které byly pozorované při nižších dávkách, ale jejich míra výskytu a závažnost stoupala. Při jednotlivé dávce 200 mg byla incidence nežádoucích reakcí vzrůstající (bolest hlavy, návaly, závratě, dyspepsie, otok nosní sliznice a porucha zraku).

V případě předávkování je vhodné zahájit podle potřeby standardní podpůrnou terapii. Renální dialýza nezrychluje clearance sildenafilu, protože je silně vázán na bílkoviny plazmy a není vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, léky užívané k léčbě erektilní dysfunkce, ATC kód: G04BE03

Mechanismus účinku

Sildenafil je silný a selektivní inhibitor cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzymu zodpovědného za degradaci cGMP. Enzym PDE5 je kromě kavernózního tělíska v penisu přítomen i ve svalovině plicních cév. Sildenafil tedy v hladkých svalech plicních cév zvyšuje hladinu cGMP a vede tak k jejich relaxaci. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí to vede k selektivní vazodilataci plicního řečiště a v menší míře i k systémové vazodilataci.

Farmakodynamický účinek

Studie *in vitro* ukázaly, že sildenafil je selektivní k PDE5. Jeho účinek je mohutnější na PDE5 než na ostatní známé fosfodiesterázy. Ve srovnání s PDE6, která je zapojena do fototransdukční kaskády v sítnici, je selektivita k PDE5 10násobná. Selektivita oproti PDE1 je 80násobná a oproti PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11 potom 700násobná. Sildenafil má především více jak 4000násobnou selektivitu k PDE5 než k PDE3, izoformě fosfodiesterázy specifické k cAMP, zapojené do kontroly srdeční kontraktility.

Sildenafil způsobuje mírný a přechodný pokles systémového krevního tlaku, který ve většině případů nemá klinické projevy. Po dlouhodobém podávání 80 mg 3x denně pacientům se systémovou hypertenzí došlo k poklesu v průměru o 9,4 mmHg a 9,1 mmHg, od výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku vleže. Po dlouhodobém podávání 80 mg 3x denně pacientům s plicní arteriální hypertenzí byly pozorovány menší účinky na krevní tlak (snížení systolického i diastolického tlaku o 2 mmHg). Při doporučené dávce 20 mg 3x denně nebylo pozorováno snížení systolického ani diastolického tlaku. Jednotlivá perorální dávka sildenafilu do výše 100 mg neměla u zdravých dobrovolníků žádné klinicky významné účinky na EKG. Při chronickém dávkování 80 mg 3x denně pacientům s plicní arteriální hypertenzí nebyly hlášeny žádné významné změny na EKG.

Ve studii zkoumající hemodynamický účinek jednotlivé dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientů se závažným onemocněním koronárních tepen (> 70% stenóza alespoň jedné koronární tepny) byl průměrný systolický a diastolický tlak v klidu snížen o 7% a 6% v porovnání s výchozí hodnotou. Průměrný plicní systolický tlak byl snížen o 9%. Sildenafil nevykazoval žádný účinek na srdeční výdej a nezhoršoval průtok zúženými koronárními tepnami.

U některých testovaných subjektů byla jednu hodinu po užití dávky 100 mg pozorována za použití Farnsworth-Munsellova testu se 100 odstíny mírná a přechodná porucha rozlišování barev (modrá/zelená), dvě hodiny po dávce nebyl žádný efekt patrný. Předpokládaný mechanismus této změny v rozlišení barev je spojen s inhibicí PDE6, která je zapojena do kaskády fototransdukce v retině. Sildenafil nemá vliv na zrakovou ostrost nebo vnímání kontrastu. V malé, placebem kontrolované studii pacientů s prokázanou makulární degenerací spojenou s raným věkem (n=9), nevykazoval sildenafil v jednotlivé dávce 100 mg významný vliv na provedené zrakové testy (zraková ostrost, Amslerova mřížka, rozlišení barev simulovaného semaforu, Humphreyho perimetr a fotostres).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH)

Randomizovaná dvojitě slepá studie kontrolovaná placebem byla provedena u 278 pacientů s primární PAH, sekundární PAH při onemocnění pojivové tkáně a PAH po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Pacienti byli randomizováni do jedné ze čtyř skupin: placebo, 20 mg sildenafilu, 40 mg sildenafilu a 80 mg sildenafilu, v dávce 3x denně. Z 278 randomizovaných pacientů 277 obdrželo alespoň jednu dávku studovaného léku. Studovaná populace se skládala z 68 (25%) mužů a 209 (75%) žen průměrného věku 49 let (rozmezí 18-81 let) s výchozí hodnotou 6minutového testu chůze v rozmezí 100 až 450 metrů včetně (průměr: 344 metrů). 175 pacientů (63%) bylo diagnostikováno s primární plicní hypertenzí, 84 (30%) bylo diagnostikováno s plicní arteriální hypertenzí při onemocnění pojivové tkáně a 18 (7%) pacientů bylo diagnostikováno s plicní arteriální hypertenzí po chirurgické korekci vrozené srdeční vady. Studie se účastnilo nejvíce pacientů se třídou II dle WHO klasifikace (107/277, 39%) nebo III (160/277, 58%) s průměrnou výchozí vzdáleností 6minutové chůze 378 resp. 326 metrů; méně pacientů bylo se třídou I (1/277, 0,4%) nebo IV (9/277, 3%). Pacienti s ejekční frakcí levé komory < 45% nebo indexem komorového zkrácení < 0,2 nebyli studováni.

Sildenafil (nebo placebo) byl přidán k výchozí terapii, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulace, digoxinu, blokátoru kalciového kanálu, diuretika nebo kyslíku. Užití prostacyklinu, prostacyklinových analogů a antagonistů endotelinových receptorů jako přídatné terapie nebylo dovoleno, a stejně tak nebylo dovoleno doplňování argininu. Pacienti, kteří dříve selhali v terapii bosentanem byli ze studie vyloučeni.

Primárním sledovaným parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti 6minutové chůze (6minute walk distance, 6MWD) od výchozích hodnot ve 12. týdnu. Statisticky významné prodloužení 6MWD bylo pozorováno u všech tří dávkovacích schémat sildenafilu v porovnání s placebem. Prodloužení 6MWD, korigované o placebo, bylo 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) a 50 m ($p < 0,0001$) pro sildenafil v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg 3x denně v tomto pořadí. Rozdíl mezi jednotlivými dávkami sildenafilu nebyl významný. U pacientů s výchozí hodnotou 6MWD < 325 metrů byla pozorována zlepšená účinnost při použití vyšších dávek (o placebo korigované zlepšení o 58 metrů u dávky 20 mg 3x denně, o 65 metrů u dávky 40 mg 3x denně a o 87 metrů u dávky 80 mg 3x denně).

Při analýze podle funkčních tříd WHO byl u skupiny užívající dávku 20 mg pozorován statisticky významný nárůst ve 6MWD. U třídy II a třídy III byly pozorovány nárůsty (korigované o placebo) o 49 metrů ($p = 0,0007$) resp. o 45 metrů ($p = 0,0031$)

Zlepšení 6MWD bylo zřetelné po 4 týdnech léčby a tento účinek přetrvával v 8. a 12. týdnu. Výsledky byly u podskupin všeobecně konzistentní, vzhledem k etiologii (primární PAH a PAH při onemocnění pojivové tkáně), funkční třídě dle WHO, pohlaví, rase, místu, průměrném plicním arteriálním tlaku (mPAP) a indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI).

Pacienti užívající všechny dávky sildenafilu dosáhli ve srovnání s těmi, kteří užívali placebo, statisticky významného snížení středního plicního arteriálního tlaku (mPAP) a plicní vaskulární rezistence (PVR). Účinky léčby korigované o placebo u mPAP byly $-2,7$ mmHg ($p=0,04$) u sildenafilu 20 mg 3x denně, -3 mmHg ($p=0,01$) u sildenafilu 40 mg 3x denně a $-5,1$ mmHg ($p=0,0001$) u sildenafilu 80 mg 3x denně. Účinky léčby korigované o placebo u PVR byly -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$) u sildenafilu 20 mg 3x denně, -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) u sildenafilu 40 mg 3x denně a -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) u sildenafilu 80 mg 3x denně. Ve 12 týdnu bylo u sildenafilu 20 mg, 40 mg resp. 80 mg 3x denně procentní snížení PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) proporcčně větší než snížení systémové vaskulární rezistence (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Vliv sildenafilu na mortalitu není znám.

Vyšší podíl pacientů léčených jednotlivými dávkami sildenafilu (tj. 28%, 36% resp. 42% subjektů užívajících sildenafil v dávkách 20 mg, 40 mg resp. 80 mg 3x denně) vykazoval ve 12 týdnu zlepšení alespoň o jednu funkční třídu dle WHO v porovnání s placebem (7%). Poměr šancí (Odds ratio) byl 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) a 5,75 ($p < 0,0001$).

Dlouhodobá data o přežití u dosud neléčených pacientů

Pacienti zařazení do pivotní studie měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 87% pacientů dávku 80 mg 3x denně. V pivotní studii bylo sildenafilem léčeno 207 pacientů a jejich dlouhodobý status přežití byl sledován po dobu nejméně 3 let. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan-Meierovy metody 96% v prvním roce, 91% v druhém roce a 82% v třetím roce. Přežití u pacientů WHO funkční třídy II bylo při výchozích hodnotách 99% v prvním roce, 91% v druhém roce a 84% v třetím roce a u pacientů WHO funkční třídy III bylo při výchozích hodnotách 94% v prvním roce, 90% v druhém roce a 81% v třetím roce.

Účinnost u dospělých pacientů s PAH (v kombinaci s epoprostenolem)

Byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s 276 pacienty s PAH, kteří byli stabilizováni na léčbě intravenózně podaným epoprostenolem. Mezi pacienty s PAH byli zařazení pacienti s primární PAH (212/267, 79%) a PAH při onemocnění pojivových tkání (55/267, 21%). Většina pacientů patřila podle výchozích hodnot WHO klasifikace do funkční třídy II (68/267, 26%) nebo III (175/267, 66%); méně pacientů patřilo do funkční třídy I (3/267, 1%) nebo IV (16/267, 6%); u minima pacientů (5/267, 2%) WHO funkční třída nebyla známa. Pacienti byli randomizováni

do skupiny užívající placebo nebo sildenafil (ve fixní titraci začínající na 20 mg s přechodem na 40 mg a posléze na 80 mg, 3x denně, dle snášenlivosti) užívané v kombinaci s intravenózním epoprostenolem.

Primárním sledovaným parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti 6minutové chůze od výchozích hodnot v 16 týdnu. V porovnání s placebem byl zaznamenán statisticky významný příznivější účinek sildenafilu na vzdálenost při 6minutové chůzi. Byl zaznamenán, o hodnoty placebo korigovaný, průměrný nárůst vzdálenosti chůze o 26 metrů ve prospěch sildenafilu (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). U pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze ≥ 325 metrů byl pozorován efekt léčby 38,4 metru ve prospěch sildenafilu; u pacientů s výchozí hodnotou vzdálenosti chůze < 325 metrů byl pozorován léčebný efekt 2,3 metry ve prospěch placebo. U pacientů s primární PAH byl efekt léčby 31,1 metru v porovnání se 7,7 metru u pacientů s PAH při onemocnění pojivových tkání. Rozdíl ve výsledcích mezi randomizovanými podskupinami mohl být náhodný vzhledem k omezené velikosti skupin.

Pacienti léčení sildenafilem dosáhli statisticky významného snížení středního tlaku v plicnici (mPAP = mean Pulmonary Arterial Pressure) ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo. Byl zaznamenán, o hodnoty placebo korigovaný, průměrný efekt léčby -3,9 mmHg ve prospěch sildenafilu (95% CI: -5,7; -2,1) ($p=0,00003$). Doba do klinického zhoršení byla sekundárním cílovým ukazatelem, definovaným jako doba od randomizace do výskytu prvních příhod klinického zhoršení (úmrtí, transplantace plic, zahájení léčby bosentanem nebo klinické zhoršení vyžadující změnu léčby epoprostenolem). Léčba sildenafilem významně prodlužuje dobu do klinického zhoršení PAH v porovnání s placebem ($p=0,0074$). Příhody klinického zhoršení zaznamenalo 23 subjektů ve skupině užívající placebo (17,6%) v porovnání s 8 subjekty ve skupině léčené sildenafilem (6,0%).

Dlouhodobá data o přežití ze studie s epoprostenolem

Pacienti zařazení do studie s přídatnou léčbou epoprostenolem, měli možnost pokračovat v dlouhodobé rozšířené otevřené studii. Po 3 letech dostávalo 68% pacientů dávku 80 mg 3x denně. Celkem 134 pacientů bylo léčeno sildenafilem v původní studii a jejich dlouhodobý status přežití byl hodnocen po nejméně 3 letech. V této populaci byly odhady přežití dle Kaplan/Meierovy metody po 1 roce 92%, po 2 letech 81% a po 3 letech 74%.

Účinnost a bezpečnost u dospělých pacientů s PAH (při použití v kombinaci s bosentanem)

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 103 klinicky stabilních subjektů s PAH (funkční třída II a III dle WHO klasifikace), léčených bosentanem po dobu nejméně tří měsíců. Mezi pacienty s PAH byli zařazení pacienti s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. Pacienti byli randomizováni do skupiny s placebem nebo sildenafilem (20 mg 3x denně) v kombinaci s bosentanem (62,5 – 125 mg 2x denně). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna 6MWD ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě. Výsledky ukazují, že u 6MWD neexistuje žádný významný rozdíl v pozorované průměrné změně od výchozí hodnoty mezi sildenafilem 20 mg a placebem (13,62 metru (95% CI: -3,89 až 31,12) oproti 14,08 metru (95% CI: -1,78 až 29,95)).

Byly pozorovány rozdíly v 6MWD mezi pacienty s primární PAH a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně. U subjektů s primární PAH (67 subjektů) činila průměrná změna od výchozí hodnoty 26,39 metru (95% CI: 10,70 až 42,08) ve skupině se sildenafilem a 11,84 metru (95% CI: -8,83 až 32,52) ve skupině s placebem. U subjektů s PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (36 subjektů) však průměrná změna od výchozí hodnoty činila -18,32 metru (95% CI: -65,66 až 29,02) ve skupině se sildenafilem a 17,50 metru (95% CI: -9,41 až 44,41) ve skupině s placebem.

Celkově byly nežádoucí příhody obecně podobné u obou léčebných skupin (sildenafil plus bosentan oproti bosentanu samotnému) a ve shodě se známým profilem bezpečnosti sildenafilu při použití v monoterapii (viz body 4.4 a 4.5).

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami s různými dávkami bylo léčeno 234 subjektů ve věku 1-17 let. Subjekty (38% mužských a 62%

ženských subjektů) vážily ≥ 8 kg a trpěly primární plicní hypertenzí (PPH) [33%], nebo PAH sekundární k vrozené srdeční vadě [levo-pravý zkrat 37%, chirurgicky řešeno 30%]. V této studii bylo 63 z 234 (27%) pacientů mladších 7 let (nízká dávka sildenafilu = 2; střední dávka = 17; vysoká dávka = 28; placebo = 16) a 171 z 234 (73%) pacientů bylo ve věku 7 let a starších (nízká dávka sildenafilu = 40; střední dávka = 38; vysoká dávka = 49; placebo = 44). Nejvíce subjektů mělo na začátku léčby funkční třídu dle WHO I (75/234, 32%) nebo II (120/234, 51%), méně pacientů mělo třídu III (35/234, 15%) nebo IV (1/234, 0,4%); u malého počtu pacientů nebyla třída známa (3/234, 1,3%). Pacienti dříve nebyli léčeni konkrétní léčbou PAH a ve studii nebylo povoleno užití prostacyklinu, analogů prostacyklinu a antagonistů endotelinového receptoru, ani náhrady argininu, nitrátů, alfa-blokátorů a silných inhibitorů CYP450 3A4.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo vyhodnocení účinnosti 16týdenní chronické léčby perorálně podaným sildenafilem u pediatrických subjektů zlepšit fyzickou zdatnost, měřenou kardiopulmonálním zátěžovým testem (CPET) u subjektů, které byly vývojově schopné test podstoupit (n= 115). Sekundárním cílovým parametrem bylo hemodynamické sledování, vyhodnocení příznaků, měření funkční třídy dle WHO, změny doprovodné léčby a kvality života.

Subjekty byly alokovány do 1 ze 3 skupin léčených sildenafilem; nízké (10 mg), střední (10-40 mg) a vysoké (20-80 mg) dávky sildenafilu, podané 3x denně, nebo do skupiny užívající placebo. Konkrétní dávky podané v rámci skupiny byly závislé na tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Poměr subjektů užívajících podpůrnou léčbu před zahájením léčby (antikoagulancia, digoxin, blokátory kalciového kanálu, diuretika a/nebo kyslík) byl podobný v kombinované skupině léčené sildenafilem (47,7%) a placebem (41,7%).

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla procentní změna vrcholového příjmu kyslíku (VO_2 peak) korigovaná o placebo oproti výchozím hodnotám, měřená testem CPET ve skupinách užívajících kombinovanou dávku (Tabulka 2). Celkově bylo v testu CPET vyhodnoceno 106 z 234 subjektů (45%), což zahrnovalo pacienty ≥ 7 let a vývojově schopné test podstoupit. Děti mladší 7 let (kombinovaná dávka sildenafilu = 47, placebo = 16) byly hodnoceny pouze podle sekundárních cílových parametrů. Průměrné hodnoty výchozího vrcholového příjmu kyslíku (VO_2) byly srovnatelné ve všech skupinách léčených sildenafilem (17,37 až 18,03 ml/kg/min), a mírně vyšší ve skupině užívající placebo (20,02 ml/kg/min.). Výsledky hlavní analýzy (kombinované skupiny vs. placebo) nebyly statisticky významné ($p = 0,056$) (viz Tabulka 2). Odhadovaný rozdíl mezi střední dávkou sildenafilu a placebem byl 11,33% (95% CI: 1,72 to 20,94) (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: % změna vrcholového VO_2 oproti výchozím hodnotám korigovaná o placebo, podle aktivní léčebné skupiny

Léčebná skupina	Odhad rozdílu	95% interval spolehlivosti
Nízká dávka (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Střední dávka (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Vysoká dávka (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombinace skupin (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19, 15,60

n=29 ve skupině užívající placebo

Odhady podle ANCOVA s korekcí pro ostatní náhodné proměnné výchozího vrcholového VO_2 etiologie a tělesné hmotnosti skupin.

Pomocí indexu plicní vaskulární rezistence (PVRI) a průměrného plicního arteriálního tlaku (mPAP) byla pozorována zlepšení závislá na velikosti podané dávky. Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly snížení PVRI oproti placebo, o 18% (95% CI: 2% až 32%) resp. 27% (95% CI: 14% až 39%), zatímco skupina léčená nízkou dávkou nevykazovala významný rozdíl oproti placebo

(rozdíl byl 2%). Skupiny léčené střední a vysokou dávkou sildenafilu vykazovaly změny mPAP oproti výchozím hodnotám v porovnání s placebem, o -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) resp. -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1), zatímco skupina léčená nízkou dávkou vykazovala pouze malý nebo žádný rozdíl (rozdíl o 1,6 mmHg). Bylo pozorováno zlepšení srdečního indexu u všech skupin léčených sildenafilem, oproti placebo: 10% u nízké, 4% u střední a 15% u vysoké dávky.

Významná zlepšení funkční třídy byla prokázána pouze u subjektů léčených sildenafilem ve vysokých dávkách v porovnání s placebem. Poměr šancí (Odds ratio) u nízké, střední a vysoké dávky v porovnání s placebem byl 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) resp. 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

Údaje z dlouhodobého pokračování v léčbě

Celkem 220 z 234 pediatrických subjektů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo do dlouhodobé pokračující studie. Subjekty ze skupiny užívající v krátkodobé studii placebo byly náhodně nově zařazeny do skupiny léčené sildenafilem; subjekty s hmotností ≤ 20 kg byly zařazeny do skupin užívajících střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1), zatímco subjekty s hmotností > 20 kg byly zařazeny do skupin užívajících nízkou, střední nebo vysokou dávku (v poměru 1 : 1 : 1). Z celkem 229 subjektů užívajících sildenafil, bylo do skupin užívajících nízkou, střední, resp. vysokou dávku zařazeno 55, 74, resp. 100 subjektů. V krátkodobé i dlouhodobé studii se celková doba léčby od dvojitého zaslepení u jednotlivých subjektů pohybovala od 3 do 3129 dní. Ve skupině léčené sildenafilem byla střední doba léčby sildenafilem 1696 dní (vyjma 5 subjektů, které po dvojitém zaslepení dostávaly placebo a nebyly léčeny v dlouhodobé pokračující studii).

Odhad přežití ve 3. roce dle Kaplan-Meierovy metody u pacientů s výchozí tělesnou hmotností > 20 kg byl 94% ve skupině s nízkou dávkou, 93% ve skupině se střední dávkou a 85% ve skupině s vysokou dávkou; u pacientů s výchozí tělesnou hmotností ≤ 20 kg byl 94% ve skupině se střední dávkou a 93% ve skupině s vysokou dávkou (viz body 4.4 a 4.8).

V průběhu provádění studie bylo hlášeno celkem 42 případů úmrtí, v průběhu studie, nebo i během následného sledování přežití. K 37 případům úmrtí došlo dříve, než bylo u subjektů rozhodnuto o snížení titrace na nižší dávkování na základě pozorované nerovnováhy v parametru mortality s rostoucími dávkami sildenafilu. Mezi těmito 37 případy úmrtí byly počty (%) případů úmrtí ve skupinách s nízkou, střední, resp. vysokou dávkou sildenafilu 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), resp. 22/100 (22%). Následně bylo hlášeno dalších 5 případů úmrtí (3 případy ve skupině se střední dávkou a 2 případy ve skupině s vysokou dávkou). Příčiny úmrtí byly typické pro pacienty s PAH. Vyšší než doporučené dávky se nesmí pediatrickým pacientům s PAH podávat (viz body 4.2 a 4.4).

Po 1 roce od zahájení placebem kontrolované studie byl zjišťován vrcholový VO_2 . Ze subjektů léčených sildenafilem vývojově schopných podstoupit test CPET nevykázalo 59 ze 114 (52%) žádné zhoršení vrcholového VO_2 od zahájení léčby sildenafilem. Podobně 191 z 229 subjektů (83%) užívajících sildenafil buď udrželo, nebo zlepšilo svou funkční třídu dle WHO při hodnocení po roce léčby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studie se sildenafilem u novorozenců s PAH (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plazmatických hladin se dosahuje během 30 až 120 minut (medián 60 minut) po perorálním podání nalačno. Průměrná absolutní perorální biologická dostupnost je 41% (rozmezí 25–63%). Po perorálním podávání sildenafilu 3× denně stoupá AUC a C_{max} v rozsahu dávek 20–40 mg úměrně dávce. Po perorální dávce 80 mg 3× denně byl pozorován o něco vyšší než proporcí vzestup plazmatických hladin. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí je perorální biologická dostupnost sildenafilu po podání dávky 80 mg 3x denně průměrně o 43% vyšší (90% CI: 27–60%) v porovnání s nižší dávkou.

Pokud je sildenafil užíván s jídlem, je míra absorpce snížena, s průměrným zpožděním T_{max} o 60 minut a průměrným poklesem C_{max} o 29%, stupeň absorpce ale nebyl významně ovlivněn (AUC snížena o 11%).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) je pro sildenafil 105 l, což svědčí pro distribuci do tkání. Po perorální dávce 20 mg 3× denně jsou průměrné maximální plazmatické hladiny sildenafilu v rovnovážném stavu přibližně 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavní cirkulující N-demetylovaný metabolit se váží na plazmatické bílkoviny přibližně z 96%. Vazba na bílkoviny plazmy není závislá na celkové koncentraci.

Biotransformace

Sildenafil je odbouráván především jaterními mikrozomálními izoenzymy CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Hlavní cirkulující metabolit vzniká N-demetylací sildenafilu. Tento metabolit má profil fosfodiesterázové aktivity podobný sildenafilu a *in vitro* účinek na PDE5 přibližně 50% ve srovnání s mateřskou látkou. N-demetylovaný metabolit je dále metabolizován s terminálním poločasem přibližně 4 hodiny. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí jsou plazmatické koncentrace u N-demetylovaného metabolitu přibližně 72% koncentrace sildenafilu při dávkování 20 mg 3× denně (to představuje 36% podíl na farmakologických účincích sildenafilu). Následný vliv na účinnost není znám.

Eliminace

Celková tělesná clearance sildenafilu je 41 l/hod s výsledným koncovým poločasem 3-5 hodin. Po perorálním nebo intravenózním podání je sildenafil vylučován jako metabolity převážně ve stolici (přibližně 80% podané perorální dávky) a v menší míře moči (přibližně 13% podané perorální dávky).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší dobrovolníci (65 let a více) vykazovali sníženou clearance sildenafilu, což vedlo k vyšším plazmatickým hladinám sildenafilu přibližně o 90% a jeho aktivního N-demetylovaného metabolitu, v porovnání s mladšími zdravými dobrovolníky (18-45 let). Vzhledem k věkovým rozdílům ve vazbě na plazmatické bílkoviny byl odpovídající vzestup volné plazmatické koncentrace sildenafilu přibližně 40%.

Renální insuficience

U dobrovolníků s mírným až středním poškozením ledvin (clearance kreatininu = 30-80 ml/min) nebyla farmakokinetika sildenafilu po podání jednotlivé 50 mg dávky změněna. U dobrovolníků s těžkým stupněm poškození ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo k průměrnému vzestupu AUC a C_{max} o 100% a 88% ve srovnání s věkově odpovídajícími dobrovolníky bez renálního poškození. Navíc byly u pacientů s těžkým poškozením ledvin významně zvýšeny hodnoty AUC a C_{max} pro N-demetylovaný metabolit o 200% a 79%, v porovnání se subjekty s normální renální funkcí.

Jaterní insuficience

U dobrovolníků s mírnou až střední jaterní cirhózou (Child-Pugh skóre A a B) byla clearance sildenafilu snížena, což vedlo k vzestupu AUC (85%) a C_{max} (47%) ve srovnání s dobrovolníky odpovídajícího věku bez poškození jater. Navíc byly u subjektů s cirhózou hodnoty AUC a C_{max} N-demetylovaného metabolitu výrazně zvýšené o 154% a 87%, v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Farmakokinetika sildenafilu u pacientů s těžkým poškozením jater nebyla studována.

Populační farmakokinetika

Průměrné koncentrace rovnovážného stavu byly u pacientů s plicní arteriální hypertenzí v rozsahu studovaných dávek 20-80 mg 3× denně o 20-50% vyšší ve srovnání se zdravými dobrovolníky. C_{min} byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky dvojnásobná. Tyto závěry naznačují nižší clearance a/nebo vyšší perorální biologickou dostupnost sildenafilu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Pediatrická populace

Na základě analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientů zahrnutých v pediatrických klinických studiích, se tělesná hmotnost ukázala být prediktorem expozice u dětí. Hodnoty poločasu plazmatické koncentrace sildenafilu jsou odhadovány na 4,2-4,4 hodiny u tělesné hmotnosti 10-70 kg a nevykazovaly žádný rozdíl, který by mohl být klinicky významný. C_{max} po jednorázovém podání 20 mg sildenafilu p.o. byl odhadnut na 49 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 104 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 165 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg. C_{max} po jednorázovém podání 10 mg sildenafilu p.o. byla odhadnuta na 24 ng/ml u pacienta vážícího 70 kg, 53 ng/ml u pacienta vážícího 20 kg a 85 ng/ml u pacienta vážícího 10 kg. T_{max} byl odhadnut na přibližně 1 hodinu a byl téměř nezávislý na tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U mláďat potkanů, která byla pre- a postnatálně léčena sildenafilem v dávce 60 mg/kg, byla při expozici přibližně 50x vyšší než je očekávaná expozice u člověka při dávce 20 mg 3x denně, pozorována snížená velikost vrhu, nižší hmotnost mláďat v den narození a snížené přežití po 4 dnech. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány při expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

U zvířat nebyly při klinicky relevantních expozicích pozorovány žádné nežádoucí účinky, potenciálně klinicky významné, které by rovněž nebyly pozorovány v klinických studiích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza (PH 102)
Bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potah

Hypromelosa 6 mPas
Oxid titaničitý (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z PVC/hliníku obsahující 90 nebo 300 potahovaných tablet.

Blistry z PVC/hliníku v blistrech jednotkového balení obsahujícího 90 × 1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: DD. měsíc RRRR

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej přípravku vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mysildecard 20 mg potahované tablety
sildenafilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (ve formě citrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ****Potahovaná tableta**

90 potahovaných tablet
300 potahovaných tablet
90 × 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Mysildecard 20 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mysildecard 20 mg potahované tablety
sildenafilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Mysildecard 20 mg potahované tablety sildenafilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

V příbalové informaci naleznete

1. Co je přípravek Mysildecard a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mysildecard užívat
3. Jak se přípravek Mysildecard užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mysildecard uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mysildecard a k čemu se používá

Přípravek Mysildecard obsahuje léčivou látku, která patří do skupiny léků nazývaných inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).

Přípravek Mysildecard snižuje krevní tlak v plicích rozšířením plicních cév.

Přípravek Mysildecard se používá k léčbě dospělých a dětí a dospívajících ve věku 1-17 let s vysokým krevním tlakem v krevních cévách v plicích (plicní arteriální hypertenze).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mysildecard užívat

Neužívejte přípravek Mysildecard

- jestliže jste alergický(á) na sildenafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte léky obsahující nitráty nebo látky uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit. Tyto léky se často užívají jako úleva od příznaků bolesti na hrudi (anginy pectoris). Přípravek Mysildecard může nebezpečně zvýšit účinek těchto léků. Informujte svého lékaře, pokud kterýkoliv z těchto léků užíváte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích sekundárních krevních sraženin). U PDE5 inhibitorů, jako je například sildenafil, bylo prokázáno, že zvyšují hypotenzní účinek tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo si nejste jistý(á), informujte svého lékaře.
- jestliže jste nedávno měl(a) mozkovou mrtvici nebo infarkt, jestliže máte závažné onemocnění jater nebo velmi nízký tlak (<90/50 mmHg).

- jestliže užíváte přípravky k léčbě mykotických infekcí, obsahující ketokonazol nebo itraconazol nebo léky obsahující ritonavir (léčba HIV).
- jestliže jste přišel(přišla) o zrak v důsledku poruchy cévního zásobení očního nervu, která se nazývá nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Mysildecard se poraďte se svým lékařem, pokud

- je Vaše choroba způsobena uzavřenou nebo zúženou žílou v plicích spíše než uzavřenou nebo zúženou tepnou.
- máte závažné srdeční potíže.
- trpíte poruchou funkce srdečních komor.
- máte vysoký krevní tlak v plicních cévách.
- máte nízký krevní tlak v klidu.
- jste ztratil(a) velké množství vody (dehydratace), např. při nadměrném pocení nebo nedostatečném příjmu tekutin. K tomu může dojít při horečce, zvracení nebo průjmu.
- trpíte vzácnou dědičnou poruchou oka (*retinitis pigmentosa*).
- trpíte poruchou červených krvinek (srpkovitou anémií), nádorovým onemocněním krvinek (leukémií), nádorovým onemocněním kostní dřeně (mnohočetným myelomem) nebo jakoukoliv chorobou či deformitou penisu.
- máte v současné době žaludeční vřed, krvácivou poruchu (jako je hemofilie) nebo problémy s krvácením z nosu.
- užíváte léčivé přípravky k léčbě erektilní dysfunkce.

Při léčbě mužské erektilní dysfunkce byly při užití PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, hlášeny s neznámou četností následující nežádoucí účinky na zrak: částečné, náhlé, dočasné či trvalé zhoršení nebo ztráta zraku jednoho či obou očí. Zaznamenáte-li náhlé zhoršení či ztrátu zraku, **přestaňte přípravek Mysildecard užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce. Pokud máte erekci trvající déle než 4 hodiny, **přestaňte přípravek Mysildecard užívat a okamžitě vyhledejte svého lékaře** (viz též bod 4).

Zvláštní opatření pro pacienty s poškozením ledvin či jater

Informujte svého lékaře, pokud máte onemocnění jater či ledvin, může Vám upravit dávkování.

Děti

Přípravek Mysildecard nesmí užívat děti mladší než 1 rok.

Další léčivé přípravky a přípravek Mysildecard

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

- Léky obsahující nitráty, nebo uvolňující oxid dusnatý, jako je amylnitrit („poppers“). Tyto léky jsou obvykle předepisovány k úlevě od příznaků anginy pectoris nebo bolesti na hrudi (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mysildecard užívat).
- Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte riocigvát (viz bod 2).
- Léky k léčbě plicní hypertenze (např. bosentan, iloprost).
- Přípravky obsahující třezalku tečkovanou (bylinný prostředek), rifampicin (používaný k léčbě bakteriální infekce), karbamazepin, fenytoin a fenobarbital (používané mj. v léčbě epilepsie).
- Léky, které zabraňují srážení krve (např. warfarin), přestože jejich současné užití nemělo za následek žádné nežádoucí účinky.

- Léky obsahující erythromycin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná při léčbě určitých druhů bakteriálních infekcí), sachinavir (k léčbě HIV) nebo nefazodon (k léčbě mentální deprese), protože může být nutné upravit Vaši dávku.
- Alfa-blokátory (např. doxazosin) k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou, protože kombinace těchto 2 léčivých přípravků může způsobit příznaky snížení krevního tlaku (např. závratě, točení hlavy).

Přípravek Mysildecard s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Mysildecard nepijte grapefruitovou šťávu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není-li to nezbytné, nesmí se přípravek Mysildecard během těhotenství užívat.

Přípravek Mysildecard se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají spolehlivou kontracepční metodu.

Ukončete kojení, když začnete užívat přípravek Mysildecard. Kojící ženy by neměly přípravek Mysildecard užívat, protože není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mysildecard může způsobit závratě a ovlivnit zrak. Měl(a) byste vědět, jak reagujete na tento přípravek dříve, než budete řídit či obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Mysildecard užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

U dospělých je doporučená dávka přípravku 20 mg 3× denně (v odstupu 6 až 8 hodin), užívá se s jídlem i bez jídla.

Použití u dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících ve věku 1-17 let je doporučená dávka buď 10 mg 3x denně při hmotnosti dítěte nižší než 20 kg nebo 20 mg 3x denně při hmotnosti dítěte vyšší než 20 kg, užívá se s jídlem i bez jídla. Vyšší dávky se u dětí nesmí podávat. Tento přípravek má být použit pouze v případě podání 20 mg 3 x denně. Jsou k dispozici jiné lékové formy pro podání pacientům s hmotností ≤ 20 kg a jiným mladším pacientům, kteří nejsou schopni polykat tablety.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Mysildecard, než jste měl(a)

Neměl(a) byste užívat více přípravku, než vám lékař doporučil. Jestliže užijete více přípravku, než bylo doporučeno, kontaktujte ihned svého lékaře. Užívání vyšší dávky přípravku Mysildecard může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mysildecard

Jestliže si zapomenete vzít přípravek Mysildecard, užijte vynechanou dávku ihned, jak si vzpomenete, dále pokračujte v užívání přípravku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mysildecard

Náhlé ukončení léčby přípravkem Mysildecard může vést ke zhoršení příznaků Vaší nemoci. Nepřestávejte užívat přípravek Mysildecard, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Než úplně přestanete přípravek užívat, Váš lékař Vám doporučí postupné snižování dávky po dobu několika dnů.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Zaznamenate-li některý z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Mysildecard užívat a ihned se obraťte na svého lékaře (viz rovněž bod 2):

- zaznamenate-li náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku (četnost není známa).
- máte-li erekci, trvající setrvale déle než 4 hodiny. Po užití sildenafilu byla u mužů hlášena prodloužená a někdy bolestivá erekce (četnost není známa).

Dospělí

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10): bolesti hlavy, návaly horka v obličeji, poruchy trávení, průjem a bolesti paží nebo nohou.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) zahrnovaly: podkožní infekce, příznaky podobné chřipce, zánět dutin, snížený počet červených krvinek (chudokrevnost), zadržování tekutin, potíže se spánkem, úzkost, migrénu, třes, brnění (mravenčení), pocit pálení, sníženou citlivost, krvácení očního pozadí, ovlivnění zraku, rozmazané vidění a citlivost na světlo, účinek na barevné vidění, podráždění oka, překrvení očí/zarudnutí očí, závrať, zánět průdušek, krvácení z nosu, rýmu, kašel, ucpaný nos, zánět žaludku, zánět žaludeční sliznice a střev, pálení žáhy, hemoroidy, pocit roztažení břišní krajiny, sucho v ústech, vypadávání vlasů, zčervenání kůže, noční pocení, bolesti svalů, bolest zad a zvýšenou tělesnou teplotu.

Nežádoucí účinky hlášené méně často (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) zahrnovaly: sníženou ostrost zraku, dvojitě vidění, nepříjemné pocity v oku, krvácení z penisu, přítomnost krve ve spermatu a/nebo v moči a zvětšení prsů u mužů.

Byly též hlášeny kožní vyrážka, náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu a pokles krevního tlaku, s neznámou četností (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

Děti a dospívající

Následující vážné nežádoucí účinky byly hlášeny často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10): zápal plic, srdeční selhání, pravostranné srdeční selhání, srdeční šok, vysoký krevní tlak v plicích, bolest na hrudi, mdloby, infekce dýchacích cest, zánět průdušek, virová infekce žaludku a střev, infekce močového ústrojí a zubní kazy.

Následující vážné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny méně často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta ze 100): alergické reakce (jako je kožní vyrážka, otok obličeje, rtů a jazyka, sípot, potíže s dýcháním nebo polykáním), křeče, nepravidelný srdeční tep, porucha sluchu, zánět trávicího traktu a dýchavičnost.

Nežádoucí účinky hlášené velmi často (mohou se vyskytnout u více než 1 pacienta z 10) byly: bolest hlavy, zvracení, krční infekce, horečka, průjem, chřipka a krvácení z nosu.

Nežádoucí účinky hlášené často (mohou se vyskytnout až u 1 pacienta z 10) byly: nevolnost, zvýšená erekce, zápal plic a rýma.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mysildecard uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mysildecard obsahuje

- Léčivou látkou je sildenafilum. Jedna tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (ve formě citrátu).
- Pomocnými látkami jsou:
- Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza (PH 102), bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelosy a magnesium stearát.

Potah: hypromelosa (6 mPas), oxid titaničitý (E171) a triacetin.

Jak přípravek Mysildecard vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Mysildecard je dodáván ve formě bílých kulatých potahovaných tablet. Tablety jsou označené písmenem M na jedné straně a písmeny SL nad číslovkou 20 na straně druhé. Tablety se dodávají ve formě blistrů v balení obsahujícím 90, 300 a (90 × 1) tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan S.A.S
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francie

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Ljubomir Marcov
Тел.: +359 2 9620948 / +359 2 9620931

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.