PRILOG I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mysildecard 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku citrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, filmom obložena bikonveksna tableta (promjera približno 6,5 mm) s ugraviranom oznakom M na jednoj strani tablete i SL over 20 na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije. U slučaju kliničkog pogoršanja unatoč liječenju lijekom Mysildecard, treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 20 mg tri puta na dan. Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima koji zaborave uzeti Mysildecard da uzmu dozu što prije, a zatim nastave s uobičajenom dozom.
Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Pedijatrijska populacija (1 do 17 godina)

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza u bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg iznosi 10 mg tri puta na dan, a u bolesnika tjelesne težine > 20 kg ona iznosi 20 mg tri puta na dan. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti

i dijelove 4.4 i 5.1). Tableta od 20 mg se ne bi trebala koristiti u slučajevima kada treba primijeniti 10 mg tri puta na dan u mlađih bolesnika. Drugi farmaceutski oblici su dostupni za primjenu u bolesnika tjelsne težine ≤ 20 kg i drugih mlađih bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

Bolesnici koji uzimaju druge lijekove

Općenito, bilo kakva prilagodba doze smije se primjeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Mora se razmotriti snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji već primaju inhibitore CYP3A4 poput eritromicina ili sakvinavira. Preporučuje se snižavanje doze na 20 mg jedanput na dan u slučaju istovremene primjene sa snažnijim inhibitorima CYP3A4: klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom. Za informacije o primjeni sildenafila s najsnažnijim inhibitorima CYP3A4, vidjeti dio 4.3. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sildenafila kada se primjenjuje istovremeno s induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Klinička djelotvornost mjerena 6-minutnom postignutom udaljenošću hodom može biti manja u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). Snižavanje doze na 20 mg dva puta na dan treba razmotriti nakon pažljive procjene koristi i rizika samo ako bolesnik dobro ne podnosi lijek.

Sildenafil je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 1 godine i novorođenčad)

Sildenafil se ne smije primjenjivati u novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta izvan odobrenih indikacija budući da rizici nadmašuju koristi (vidjeti dio 5.1). Sigurnost i djelotvornost sildenafila u drugim stanjima u djece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Prekid liječenja

Ograničeni podaci upućuju na to da nagli prekid primjene sildenafila nije povezan s povratnim pogoršanjem plućne arterijske hipertenzije. Međutim, kako bi se izbjeglo eventualno naglo pogoršanje kliničkog stanja tijekom ukidanja terapije, mora se razmotriti postupno smanjivanje doze. Preporučuje se pojačan nadzor tijekom razdoblja ukidanja lijeka.

Način primjene

Mysildecard je namijenjen samo za peroralnu primjenu. Tablete treba uzimati u razmaku od oko 6 do 8 sati, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s donorima dušikova oksida (poput amil nitrita) ili nitratima u bilo kojem obliku, zbog hipotenzivnih učinaka nitrata (vidjeti dio 5.1).

Istodobna primjena s PDE5 inhibitiorima, uključujnući sildenafil, zajedno sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontrainidicirana i može potencijalno dovesti do simtomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s najsnažnijim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost sildenafila nije ispitana u sljedećim podskupinama bolesnika te je njegova primjena stoga kontraindicirana:

- u bolesnika s teškim oštećenjem jetre,
- u bolesnika koji su nedavno imali moždani udar ili infarkt miokarda,
- u bolesnika koji kod uvođenja lijeka imaju tešku hipotenziju (krvni tlak < 90/50 mmHg).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost sildenafila u bolesnika s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (funkcionalni stupanj IV). Ako se klinička situacija pogoršava, mora se razmotriti primjena lijekova koji se preporučuju u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) (vidjeti dio 4.2). Nije utvrđena ravnoteža koristi i rizika primjene sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalnog stupnja I prema SZO klasifikaciji.

Ispitivanja sildenafila provedena su u sljedećim oblicima plućne arterijske hipertenzije: primarnoj (idiopatskoj), onoj povezanoj s bolešću vezivnog tkiva i onoj povezanoj s prirođenom bolešću srca (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena sildenafila u drugim oblicima PAH-a.

U dugoročnom produljenju ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika opažena je povećana smrtnost u bolesnika koji su primali veće doze od preporučenih. Stoga se u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti i dijelove 4.2 i 5.1).

<u>Retinitis pigmentosa</u>

Sigurnost sildenafila nije ispitivana u bolesnika s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, kakav je *retinitis pigmentosa* (manji dio tih bolesnika ima genetske poremećaje mrežničnih fosfodiesteraza) te se stoga njegova primjena ne preporučuje.

<u>Vazodilatacijsko djelovanje</u>

Kad propisuju sildenafil, liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li blagi do umjereni vazodilatacijski učinci sildenafila štetno utjecati na bolesnike s određenim podležećim stanjima, kao što su hipotenzija, gubitak tekućine, teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke ili autonomna disfunkcija (vidjeti dio 4.4).

<u>Kardiovaskularni faktori rizika</u>

Nakon stavljanja u promet sildenafila u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljeni su ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularnu aritmiju, cerebrovaskularno krvarenje, prolaznu ishemijsku ataku, hipertenziju i

hipotenziju, koji su bili vremenski povezani s primjenom sildenafila. U većine, ali ne i svih tih bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Prijavljeno je da su mnogi od tih događaja nastupili tijekom ili ubrzo nakon spolnog odnosa, a nekoliko ih je prijavljeno ubrzo nakon uzimanja sildenafila bez seksualne aktivnosti. Ne može se utvrditi jesu li ti događaji izravno povezani s tim faktorima rizika ili s drugim faktorima.

Prijapizam

Sildenafil se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformitetima penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

U iskustvu nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su produljena erekcija i prijapizam. U slučaju erekcije koja traje dulje od 4 sata, bolesnik treba zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Ako se prijapizam na liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije (vidjeti dio 4.8).

Vazookluzivne krize u bolesnika s anemijom srpastih stanica

Sildenafil se ne smije primjenjivati u bolesnika s plućnom hipertenzijom koja je posljedica anemije srpastih stanica. U jednom su kliničkom ispitivanju događaji vazookluzivnih kriza koje su zahtijevale hospitalizaciju prijavljeni češće u bolesnika koji su primali sildenafil nego u onih koji su primali placebo, što je dovelo do prijevremenog prekida tog ispitivanja.

Poremećaji vida

Kod uzimanja sildenafila i drugih inhibitora PDE5 spontano su prijavljeni slučajevi oštećenja vida. Slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, što je rijetko stanje, prijavljeni su spontano u opservacijskim ispitivanjima povezano s unosom sildenafila i drugih PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.8). U slučaju iznenadnog poremećaja vida liječenje lijekom Mysildecard je potrebno odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje (vidjeti dio 4.3).

Alfa-blokatori

Savjetuje se oprez kada se sildenafil primjenjuje u bolesnika koji uzimaju alfa-blokatore jer istovremena primjena može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Kako bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa-blokatorom prije započinjanja liječenja sildenafilom. Liječnici trebaju uputiti bolesnike kako trebaju postupiti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

Poremećaji krvarenja

Ispitivanja na ljudskim trombocitima pokazuju da sildenafil pojačava antiagregacijski učinak natrijevog nitroprusida *in vitro*. Nema podataka o sigurnosti primjene sildenafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnim želučanim vrijedom. Stoga sildenafil u tih bolesnika treba primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Antagonisti vitamina K

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom postoji mogućnost povećanog rizika od krvarenja kada se započinje liječenje sildenafilom u bolesnika koji već uzimaju antagonist vitamina K, osobito u onih bolesnika u kojih je plućna arterijska hipertenzija posljedica bolesti vezivnog tkiva.

Venske okluzivne bolesti

Nema podataka o primjeni sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s plućnom vensko-okluzivnom bolesti. Međutim, prijavljeni su slučajevi po život opasnog plućnog edema kod

primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u tih bolesnika. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene sildenafila u bolesnika s plućnom hipertenzijom, mora se uzeti u obzir moguću povezanost s vensko-okluzivnom bolesti.

Primjena sildenafila s bosentanom

Djelotvornost sildenafila u bolesnika već liječenih bosentanom još nije sa sigurnošću dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istovremena primjena s drugim PDE5 inhibitorima

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafila i drugih inhibitora PDE5, uključujući i kombiniranu upotrebu sildenafila za erektilnu disfunkciju nije ispitana u bolesnika s PAH-om i ne preporučuje se takav oblik istodobne primjene (vidjeti dio 4.5).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sildenafil

Ispitivanja in vitro

Sildenafil se prvenstveno metabolizira posredstvom izoformi (CYP) 3A4 (glavni put) i 2C9 (manji put) citokroma P450. Stoga inhibitori tih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafila, dok ga njihovi induktori mogu povećati. Za preporuke o doziranju vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Ispitivanja in vivo

Procijenjeno je istodobno liječenje peroralnim sildenafilom i intravenski primijenjenim epoprostenolom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Djelotvornost i sigurnost sildenafila primijenjenog istodobno s drugim lijekovima za plućnu arterijsku hipertenziju (npr. ambrisentan, iloprost) nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene sildenafila i drugih inhibitora PDE5 nije ispitana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.4).

Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici iz kliničkih ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji ukazala je na smanjen klirens i/ili povećanu bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene kada se ovaj lijek primjenjivao zajedno sa supstratima CYP3A4 i kombinacijom supstrata CYP3A4 i beta-blokatora. To su bili jedini faktori sa statistički značajnim utjecajem na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Izloženost sildenafilu u bolesnika koji su uzimali supstrate CYP3A4 bila je 43% veća, a u onih koji su uzimali supstrate CYP3A4 s beta-blokatorima 66% veća u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali lijekove iz navedenih skupina. Izloženost sildenafilu pri dozi od 80 mg tri puta na dan bila je peterostruko veća u odnosu na izloženost pri dozi od 20 mg tri puta na dan. Ovaj raspon koncentracija obuhvaća povećanje izloženosti sildenafila opaženo u posebno dizajniranim ispitivanjima interakcija s inhibitorima CYP3A4 (osim s najsnažnijim CYP3A4 inhibitorima, primjerice ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirom).

Činilo se da induktori CYP3A4 značajno utječu na farmakokinetiku sildenafila u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, što je potvrđeno u *in vivo* ispitivanju interakcije s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Istodobna primjena bosentana (umjerenog induktora CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19) u dozi od 125 mg dva puta na dan sa sildenafilom u dozi od 80 mg tri puta na dan (u stanju dinamičke ravnoteže) tijekom 6 dana u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem AUC-a sildenafila od 63%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila u odraslih bolesnika s PAH-om iz kliničkih ispitivanja, uključujući 12-tjedno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti peroralnog sildenafila 20 mg tri puta dnevno koji se dodaje stabilnoj dozi bosentana (62,5 mg - 125 mg dvaput dnevno) pokazala je da se izloženost sildenafilu smanjila kod istodobne primjene bosentana, slično onome što je primijećeno u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Mora se pomno nadzirati djelotvornost sildenafila u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne induktore CYP3A4, poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave i rifampicina.

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze ritonavira, koji je vrlo snažan inhibitor citokroma P450, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je C_{max} sildenafila za 300% (4 puta), a AUC sildenafila u plazmi za 1000% (11 puta). Nakon 24 sata su plazmatske razine sildenafila još uvijek bile oko 200 ng/ml, u usporedbi s približno 5 ng/ml kada se sildenafil primjenjivao sam. To je u skladu s izraženim učincima ritonavira na široki spektar supstrata P450. Na temelju ovih farmakokinetičkih rezultata kontraindicirana je istovremena primjena sildenafila s ritonavirom u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže (1200 mg tri puta na dan) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg) povećala je C_{max} sildenafila za 140%, a AUC sildenafila za 210%. Sildenafil nije utjecao na farmakokinetiku sakvinavira. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2.

Kada je jedna doza od 100 mg sildenafila primijenjena s umjerenim inhibitorom CYP3A4, eritromicinom, u stanju dinamičke ravnoteže (500 mg dva puta na dan tijekom 5 dana), sustavna izloženost sildenafilu (AUC) povećala se za 182%. Za preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2. U zdravih muških dobrovoljaca nije bilo dokaza o utjecaju azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC, C_{max}, T_{max}, konstantu brzine eliminacije niti kasniji poluvijek sildenafila ili njegovog glavnog metabolita u cirkulaciji. Nije potrebno prilagođavati dozu. Cimetidin (800 mg), inhibitor citokroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, izazvao je povećanje koncentracije sildenafila u plazmi od 56% kada je primijenjen istovremeno sa sildenafilom (50 mg) u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Za očekivati je da će najsnažniji inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itrakonazola, imati slične učinke kao ritonavir (vidjeti dio 4.3). Očekuje se da će učinak inhibitora CYP3A4 kao što su klaritromicin, telitromicin i nefazodon biti između učinka ritonavira i učinka inhibitora CYP3A4 poput sakvinavira ili eritromicina; pretpostavlja se da će izloženost sedmerostruko porasti. Stoga se preporučuje prilagodba doze kod primjene inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom upućuje na to da istodobna primjena beta-blokatora u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 može rezultirati dodatnim povećanjem izloženosti sildenafilu u usporedbi s primjenom samo supstrata CYP3A4.

Sok od grejpa je slab inhibitor CYP3A4 u stijenci crijeva i može izazvati malo povećanje plazmatskih koncentracija sildenafila. Nije potrebno prilagođavati dozu, ali se istodobna primjena sildenafila i soka od grejpa ne preporučuje.

Pojedinačne doze antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) nisu utjecale na bioraspoloživost sildenafila.

Istovremena primjena oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg) nije utjecala na farmakokinetiku sildenafila.

Nikorandil je hibrid aktivatora kalijevih kanala i nitrata. Zbog komponente nitrata moguća je ozbiljna interakcija sa sildenafilom (vidjeti dio 4.3).

Učinci sildenafila na druge lijekove

Ispitivanja in vitro

Sildenafil je slab inhibitor izoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 citokroma P450 (IC_{50} > 150 μm).

Nema podataka o interakciji sildenafila i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin ili dipiridamol.

Ispitivanja in vivo

Nisu opažene značajne interakcije kada je sildenafil (50 mg) primijenjen istodobno s tolbutamidom (250 mg) ili varfarinom (40 mg), koji se oba metaboliziraju pomoću CYP2C9.

Sildenafil nije imao značajan učinak na izloženost atorvastatinu (AUC povećan za 11%), što upućuje na to da sildenafil nema klinički značajan učinak na CYP3A4.

Nisu zabilježene interakcije između sildenafila (jedna doza od 100 mg) i acenokumarola.

Sildenafil (50 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije pojačao hipotenzivne učinke alkohola u zdravih dobrovoljaca sa srednjom vrijednošću najveće razine alkohola u krvi od 80 mg/dl.

U ispitivanju provedenom sa zdravim dobrovoljcima sildenafil je u stanju dinamičke ravnoteže (80 mg tri puta na dan) povećao AUC bosentana (125 mg dva puta na dan) za 50%. Analiza podataka o populacijskoj farmakokinetici sildenafila iz ispitivanja u odraslih bolesnika s PAH-om kod kojih se kao osnovni lijek primjenjivao bosentan (62,5 mg - 125 mg dva puta na dan) pokazala je povećanje (20% (95% CI: 9,8 - 30,8) AUC bosentana kod istodobne primjene sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (20 mg tri puta na dan) u odnosu na ono zapaženo u zdravim dobrovoljcima kada se istodobno primjenjivao s 80 mg sildenafila tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U specifičnom ispitivanju interakcije, u kojemu se sildenafil (100 mg) primjenjivao zajedno s amlodipinom u hipertenzivnih bolesnika, zabilježeno je dodatno sniženje sistoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 8 mmHg. Odgovarajuće dodatno sniženje dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju iznosilo je 7 mmHg. Ova dodatna sniženja krvnog tlaka bila su podjednako velika kao i kada se sildenafil primjenjivao sam u zdravih dobrovoljaca.

U tri specifična ispitivanja interakcija, lijekovi alfa-blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg ili 100 mg) su istovremeno primijenjeni bolesnicima s benignom hiperplazijom prostate (BHP), stabiliziranima na terapiji doksazosinom. U populacijama bolesnika u ta tri ispitivanja zabilježeno je srednja vrijednost dodatnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju od 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, odnosno 8/4 mmHg te srednja vrijednost dodatnog sniženja krvnog tlaka u stojećem položaju od 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, odnosno 4/5 mmHg. Kada su se sildenafil i doksazosin istodobno primjenjivali u bolesnika stabiliziranih na terapiji doksazosinom, bilo je rijetkih prijava o bolesnicima u kojih se pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Te su prijave uključivale omaglicu i ošamućenost, no ne i sinkopu. Istodobna primjena sildenafila u bolesnika koji uzimaju alfa-blokatore može u osjetljivih osoba dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije utjecao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze sakvinavira, koji je supstrat/inhibitor CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže.

Sukladno njegovim poznatim učincima na signalni put dušikova oksida/cGMP-a (vidjeti dio 5.1), pokazalo se da sildenafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana njegova istovremena primjena s donorima dušikova oksida ili nitratima u bilo kojem obliku (vidjeti dio 4.3).

Riociguat: Pretklinička ispitivanja su pokazala dodatan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada se PDE5 inhibitori koriste u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima, riociguat je pokazao da pojačava hipotenzivni učinak PDE5 inhibitora.U ispitivanoj skupini nije dokazan povoljan klinički učinak kombinirane terapije. Istovremena upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Sildenafil nije imao klinički značajan utjecaj na koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi (etinilestradiol 30 µg i levonorgestrel 150 µg).

Dodavanje jednokratne doze sildenafila sakubitrilu/valsartanu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog tlaka, u usporedbi s primjenom samo sakubitrila/valsartana. Stoga je nužan oprez kada se započne liječenje sildenafilom u bolesnika liječenih sakubitrilom/valsartanom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog nedostatka podataka o učincima sildenafila u trudnica ne preporučuje se primjena lijeka Mysildecard u žena reproduktivne dobi, osim ako istodobno ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sildenafila u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću i razvoj embrija i fetusa. Istraživanja na životinjama pokazala su toksičnost za postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Zbog nedostatnih podataka Mysildecard se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako to nije izričito potrebno.

Dojenje

Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja provedena među dojiljama. Podaci dobiveni od jedne dojilje ukazuju na to da se sildenafil i njegov aktivni metabolit N-dezmetilsildenafil izlučuju u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Nisu dostupni klinički podaci povezani sa štetnim događajima u dojenčadi, ali ne očekuje se da će unesene količine prouzročiti ikakve nuspojave. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti majčinu kliničku potrebu za sildenafilom i mogući nastanak bilo kakve nuspojave u dojenčeta.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mysildecard umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima sildenafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici moraju biti svjesni kako bi Mysildecard na njih mogao djelovati prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju sildenafila u liječenju plućne arterijske hipertenzije ukupno je 207 bolesnika randomizirano na liječenje sildenafilom u dozi od 20 mg, 40 mg ili 80 mg tri puta na dan (TID), dok je 70 bolesnika randomizirano na placebo. Liječenje je trajalo 12 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja u bolesnika liječenih sildenafilom u dozama od 20 mg, 40 mg i 80 mg TID iznosila je 2,9%, 3,0% odnosno 8,5%, u odnosu na 2,9% kod primjene placeba. Od 277 ispitanika liječenih u pivotalnom ispitivanju, njih je 259 ušlo u dugotrajan produžetak ispitivanja. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan (4 puta više od preporučene doze od 20 mg tri puta na dan), a nakon 3 godine je 87% od 183 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo sildenafil u dozi od 80 mg TID.

U placebom kontroliranom ispitivanju sildenafila kao dodatka intravenskoj terapiji epoprostenolom u liječenju plućne arterijske hipertenzije, ukupno su 134 bolesnika liječena sildenafilom (u fiksnoj titraciji, počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) i epoprostenolom, dok je 131 bolesnik primao placebo i epoprostenol. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 5,2% u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom, u odnosu na 10,7% u bolesnika koji su primali placebo/epoprostenol. Novoprijavljene nuspojave koje su se javljale češće u skupini liječenoj sildenafilom/epoprostenolom bile su okularna hiperemija, zamagljen vid, kongestija nosa, noćno znojenje, bol u leđima i suha usta. Učestalost poznatih nuspojava: glavobolje, crvenila praćenog osjećajem užarenosti ili vrućine, boli u ekstremitetima i edema bila je veća u bolesnika liječenih sildenafilom/epoprostenolom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo/epoprostenol. Od ispitanika koji su završili prvobitno ispitivanje, 242 su ušla u dugoročno produljeno ispitivanje. Primjenjivale su se doze do 80 mg tri puta na dan te je nakon 3 godine 68% od 133 bolesnika liječenih ispitivanim lijekom primalo sildenafil u dozi od 80 mg TID.

U ta dva placebom kontrolirana ispitivanja nuspojave su općenito bile blage do umjerene u težini. Najčešće prijavljene nuspojave koje su se javile (10% ili više) kod liječenja lijekom Mysildecard u odnosu na placebo bile su glavobolja, navale crvenila, dispepsija, proljev i bol u ekstremitetu.

U ispitivanju u kojem su se procjenjivali učinci različitih razina doza sildenafila podaci o sigurnosti primjene za sildenafil u dozi od 20 mg TID (preporučena doza) i za sildenafil u dozi od 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze) bili su dosljedni sigurnosnom profilu sildenafila utvrđenom u prethodnim ispitivanjima primjene u odraslih osoba s PAH-om.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave koje su nastupile u > 1% bolesnika liječenih sildenafilom i koje su se javile češće (razlika > 1%) uz primjenu sildenafila u dozama od 20, 40 ili 80 mg TID u pivotalnom ispitivanju ili u kombiniranim podacima iz oba placebom kontrolirana ispitivanja u plućnoj arterijskoj hipertenziji. Nuspojave su popisane po organskim sustavima i kategorijama učestalosti (vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i ≤ 1/100) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Prijave zaprimljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

Tablica 1: Nuspojave opažene u odraslih osoba u placebom kontroliranim ispitivanjima primjene sildenafila kod PAH-a i nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA organski sustav (V.14.0)	Nuspojava
Infekcije i infestacije često	celulitis, gripa, bronhitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava često	anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane često	retencija tekućine
Psihijatrijski poremećaji često	nesanica, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava vrlo često često	glavobolja migrena, tremor, parestezija, osjećaj žarenja, hipoestezija
Poremećaji oka	
često manje često nepoznato	krvarenje mrežnice, oštećenje vida, zamagljen vid, fotofobija, kromatopsija, cijanopsija, iritacija oka, očna hiperemija smanjena oštrina vida, diplopija, neuobičajeni osjeti u oku nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija*, okluzija krvnih žila mrežnice, poremećaj vidnog polja*
Poremećaji uha i labirinta često nepoznato	vrtoglavica iznenadni gubitak sluha
Krvožilni poremećaji vrlo često nepoznato	navale crvenila hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja često	epistaksa, kašalj, kongestija nosa
Poremećaji probavnog sustava vrlo često često	proljev, dispepsija gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, distenzija abdomena, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva često nepoznato	alopecija, eritem, noćno znojenje osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva vrlo često često	bol u ekstremitetu mialgija, bol u leđima
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki manje često nepoznato	ginekomastija prijapizam, pojačana erekcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene često	pireksija

* Ove nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali sildenafil za liječenje muške erekcijske disfunkcije.

Pedijatrijska populacija

U placebom kontroliranom ispitivanju sildenafil u bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom ukupno su 174 bolesnika tri puta na dan primala nisku (10 mg u bolesnika tjelesne težine > 20 kg; niti jedan bolesnik tjelesne težine ≤ 20 kg nije primao nisku dozu), srednju (10 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8-20 kg, 20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20-45 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) ili visoku dozu (20 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 8-20 kg, 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20-45 kg; 80 mg u bolesnika tjelesne težine > 45 kg) sildenafila, dok je 60 bolesnika primalo placebo.

Profil nuspojava opažen u ovom pedijatrijskom ispitivanju bio je uglavnom u skladu s onim zabilježenim u odraslih osoba (vidjeti tablicu 1). Najčešće nuspojave su (sa učestalošću ≥ 1%) u bolesnika liječenih sildenafilom (u kombiniranom liječenju) i sa učestalošću > 1% u odnosu na bolesnike na placebu bile su vrućica, infekcija gornjih dišnih puteva (svaki 11,5%), povraćanje (10,9%), pojačana erekcija (uključujući spontanu erekciju spolovila u muških bolesnika) (9%), mučnina, bronhitis (svaki 4.6%), faringitis (4,0%), curenje iz nosa (3,4%) i pneumonija, rinitis (svaki 2,9%).

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici na aktivnoj terapiji sildenafilom nastavili su s istim režimom liječenja, dok su oni koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju bili ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom trajanja kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja bile su u pravilu slične nuspojavama koje su opažene u samom kratkotrajnom ispitivanju. Nuspojave prijavljene u >10% od 229 ispitanika liječenih sildenafilom (skupina koja je primala kombiniranu dozu, uključujući 9 bolesnika koji nisu nastavili u dugotrajnom ispitivanju) bile su infekcija gornjih dišnih puteva (31%), glavobolja (26%), povraćanje (22%), bronhitis (20%), faringitis (18%), pireksija (17%), proljev (15%) te gripa i epistaksa (12% svaka). Većina nuspojava bila je blage ili umjerene težine.

Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 94 (41%) od 229 ispitanika koji su primali sildenafil. Od 94 ispitanika koja su prijavila ozbiljnu nuspojavu, 14/55 (25,5%) ispitanika bili su u skupini s niskom dozom, 35/74 (47,3%) u skupini sa srednjom dozom, i 45/100 (45%) u skupini s visokom dozom. Najčešća ozbiljna nuspojava koje se pojavila s učestalošću od ≥1% bolesnika koji su primali sildenafil (kombinirane doze) bila je pneumonija (7,4%), srčano zatajenje, plućna hipertenzija (svaki po 5,2%), infekcije gornjeg dišnog sustava (3,1%), zatajenje desnog ventrikula, gastroenteritis (svaki po 2,6%), sinkopa, bronhitis, bronhopneumonija, plućna arterijska hipertenzija (svaki 2,2%), bol u prsima, zubni karijes (svaki 1,7%) i kardiogeni šok, virusni gastroenteritis, infekcija urinarnog trakta (svaki 1,3%).

Sljedeće ozbiljne nuspojave, za koje se smatra da su povezane s terapijom su enterokolitis, konvulzije, preosjetljivost, stridor, hipoksija, neurosenzorna gluhoća i ventrikularna aritmija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na dobrovoljcima s primjenom jedne doze do 800 mg nuspojave su bile slične onima opaženima pri nižim dozama, ali se povećala stopa incidencije i težina. Kod primjene pojedinačnih doza od 200 mg povećala se incidencija nuspojava (glavobolja, navale crvenila, omaglica, dispepsija, kongestija nosa i promjene vida).

U slučaju predoziranja, po potrebi se moraju primijeniti standardne suportivne mjere. Nije za očekivati da će se dijalizom ubrzati klirens jer se sildenafil u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi i ne eliminira se mokraćom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici; lijekovi koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije, ATK oznaka: G04BE03.

Mehanizam djelovanja

Sildenafil je snažan i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP-a. Osim u kavernoznom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama. Sildenafil, stoga, povećava cGMP-a u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da sildenafil selektivno djeluje na enzim PDE5. Njegov učinak na PDE5 snažniji je nego na druge poznate fosfodiesteraze. Selektivnost za PDE5 je 10 puta veća nego za PDE6, enzim odgovoran je za fototransdukciju u mrežnici. Sildenafil je 80 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE1, a više nego 700 puta selektivniji za PDE5 nego za PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebice, sildenafil ima više od 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, izoformu fosfodiesteraze specifičnu za ciklički adenozin monofosfat (cAMP), koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca.

Sildenafil uzrokuje blago i prolazno sniženje sistemskog krvnog tlaka, koje u većini slučajeva ne izaziva kliničke učinke. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom, srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti činilo je sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 9,4 mmHg, odnosno 9,1 mmHg. Nakon kronične primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom opaženi su slabiji učinci na sniženje krvnog tlaka (sniženje i sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2 mmHg). Pri preporučenoj dozi od 20 mg tri puta na dan nije zabilježeno sniženje sistoličkog ni dijastoličkog tlaka. Primjena jednokratne peroralne doze sildenafila do 100 mg u zdravih dobrovoljaca nije proizvela klinički značajne učinke na EKG-u. Nakon dugotrajne primjene doze od 80 mg tri puta na dan u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom nisu prijavljeni klinički značajni učinci na EKG.

U ispitivanju hemodinamičkih učinaka jedne peroralne doze od 100 mg sildenafila u 14 bolesnika s teškom bolešću koronarnih arterija (stenoza > 70% u barem jednoj koronarnoj arteriji), srednja vrijednost sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju snižena je za 7%, a dijastoličkog za 6% u odnosu na početne vrijednosti. Srednja vrijednost plućnog sistoličkog krvnog tlaka snižena je za 9%. Sildenafil nije pokazao učinak na minutni volumen srca i nije ometao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

Primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi u nekih je ispitanika otkriven blag i prolazan poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena) 1 sat nakon primjene doze od 100 mg. Nakon 2 sata od primjene doze ti učinci više nisu bili primjetni. Pretpostavlja se da je mehanizam ove promjene u razlikovanju boja povezan s inhibicijom enzima PDE6, koji je uključen u fototransdukcijsku kaskadu u mrežnici. Sildenafil nema učinka na oštrinu vida niti na osjetljivost na kontraste. U malom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s dokumentiranom, ranom, dobno uvjetovanom degeneracijom makule (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije pokazao značajne promjene u

provedenim testovima vida (oštrina vida, Amslerova mreža, razlikovanje boja simulacijom semafora, Humphreyev perimetar i fotostres test).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 278 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva i PAH-om koji je nastao nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Bolesnici su randomizirani u jednu od četiri terapijske skupine da primaju placebo, sildenafil u dozi od 20 mg, sildenafil u dozi od 40 mg ili sildenafil u dozi od 80 mg tri puta na dan. Od 278 randomiziranih bolesnika, 277 ih je primilo najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Populaciju uključenu u ispitivanje činilo je 68 (25%) muškaraca i 209 (75%) žena, prosječne dobi od 49 godina (raspon: 18 do 81 godine), a početna 6-minutna postignuta udaljenost hodom bila je između 100 i 450 metara (prosječno: 344 metra). 175 uključenih bolesnika (63%) imalo je dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 84 (30%) dijagnozu PAH-a povezanog s bolešću vezivnog tkiva, a 18 (7%) dijagnozu PAH-a nastalog nakon kirurškog popravka prirođenih srčanih lezija. Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (107/277, 39%) ili III (160/277, 58%) prema klasifikaciji SZO. Srednja vrijednost 6-minutne postignute udaljenosti hodom na početku ispitivanja iznosila je 378 metara kod funkcionalnog stupnja II te 326 metara kod funkcionalnog stupnja III. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (1/277, 0.4%) ili IV (9/277, 3%). Bolesnici s istisnom frakcijom lijeve klijetke od < 45% ili frakcijom skraćenja lijeve klijetke od < 0,2 nisu ispitivani.

Sildenafil (ili placebo) se dodavao bolesnikovoj osnovnoj terapiji, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulansa, digoksina, blokatora kalcijevih kanala, diuretika ili kisika. Nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina ni antagonista endotelinskih receptora kao dodatne terapije, kao ni nadomještanje arginina. U ispitivanje nisu uključeni bolesnici koji nisu odgovorili na prethodno liječenje bosentanom.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6-minutne postignute udaljenosti hodom (engl. *6-minute walk distance,* 6MWD) u 12. tjednu. Statistički značajno povećanje 6MWD-a zabilježeno je u svim trima skupinama koje su primale različite doze sildenafila u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Povećanje 6MWD-a korigirano za placebo iznosilo je 45 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 20 mg TID, 46 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 40 mg TID te 50 metara (p <0,0001) u skupini liječenoj sildenafilom u dozi od 80 mg TID. Učinak se nije značajno razlikovao između različitih doza sildenafila. U bolesnika čiji je početni 6MWD bio < 325 metara opažena je poboljšana djelotvornost kod primjene viših doza (poboljšanje korigirano za placebo za 58 metara pri dozi od 20 mg TID, za 65 metara pri dozi od 40 mg TID te za 87 metara pri dozi od 80 mg TID).

Prilikom analize prema SZO funkcionalnom stupnju opaženo je statistički značajno povećanje 6MWD-a u skupini koja je primala dozu od 20 mg. Opaženo povećanje korigirano za placebo je u funkcionalnom stupnju II iznosilo 49 metara (p = 0,0007), a u stupnju III 45 metara (p = 0,0031).

Poboljšanje 6MWD-a bilo je vidljivo nakon 4 tjedna liječenja i taj je učinak bio održan u 8. i u 12. tjednu. Rezultati su u pravilu bili dosljedni u podskupinama prema etiologiji (primarni i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva), funkcionalnom stupnju po SZO-u, spolu, rasi, lokaciji, prosječnom plućnom arterijskom tlaku i indeksu plućnog krvožilnog otpora.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika na svim dozama sildenafila postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka i plućnog krvožilnog otpora. Učinci liječenja na srednju vrijednost plućnog arterijskog tlaka, korigirani za placebo, bili su -2,7 mmHg (p = 0,04) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, -3,0 mmHg (p = 0,01) kod primjene sildenafila u dozi od 40 mg TID te -5,1 mmHg (p < 0,0001) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Učinci liječenja na plućni krvožilni otpor, korigirani za placebo, bili su -178 dyn.s/cm^5 (p=0,0051) kod primjene sildenafila u dozi od 20 mg TID, -195 dyn.s/cm^5 (p=0,0017) kod primjene

sildenafila u dozi od 40 mg TID te -320 dyn.s/cm^5 ($p < 0,0001$) kod primjene sildenafila u dozi od 80 mg TID. Postotno smanjenje plućnog krvožilnog otpora nakon 12 tjedana primjene sildenafila u dozama od 20 mg, 40 mg odnosno 80 mg TID (11,2%, 12,9% odnosno 23,3%) bilo je razmjerno veće od smanjenja sustavnog krvožilnog otpora (7,2%, 5,9%, odnosno 14,4%). Nije poznat učinak sildenafila na smrtnost.

Poboljšanje za najmanje jedan SZO funkcionalni stupanj pokazao je u 12. tjednu u veći postotak bolesnika na svakoj dozi sildenafila (tj. u 28% ispitanika koji su primali dozu od 20 mg, u 36% koji su primali dozu od 40 mg i u 42% ispitanika koji su primali dozu od 80 mg TID), u usporedbi s placebom (7%). Odgovarajući omjeri šansi bili su 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) i 5,75 ($p < 0,0001$).

Podaci o dugoročnom preživljenju u populaciji prethodno neliječenih bolesnika

Bolesnici uključeni u pivotalno ispitivanje bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 87% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U pivotalnom je ispitivanju sildenafilom liječeno ukupno 207 bolesnika te je procjenjivano njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 96%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 82%. U bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem II na početku ispitivanja jednogodišnje je preživljenje iznosilo 99%, dvogodišnje 91%, a trogodišnje 84%, dok je u bolesnika sa SZO funkcionalnim stupnjem III jednogodišnje preživljenje iznosilo 94%, dvogodišnje 90%, a trogodišnje 81%.

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s epoprostenolom)

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s 267 bolesnika s PAH-om koji su bili stabilizirani na intravenskoj terapiji epoprostenolom. Obuhvaćeni su bili bolesnici s primarnom plućnom arterijskom hipertenzijom (212/267, 79%) i PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (55/267, 21%). Većina bolesnika imala je bolest funkcionalnog stupnja II (68/267, 26%) ili III (175/267, 66%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja I (3/267, 1%) ili IV (16/267, 6%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti (5/267, 2%). Bolesnici su randomizirani na placebo ili sildenafil (u fiksnoj titraciji počevši od 20 mg, zatim 40 mg te na kraju 80 mg tri puta na dan, ovisno o podnošljivosti) u kombinaciji s epoprostenolom koji se primjenjivao intravenski.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne 6-minutne postignute udaljenosti hodom u 16. tjednu. Ustanovljena je statistički značajna korist primjene sildenafila u usporedbi s placebom u 6-minutnoj postignutoj udaljenosti hodom. Opaženo je prosječno, za placebo korigirano povećanje prehodane udaljenosti od 26 metara u korist sildenafila (95% CI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). U bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od ≥ 325 metara, učinak liječenja iznosio je 38,4 metra u korist sildenafila; u bolesnika koji su na početku ispitivanja mogli prehodati udaljenost od < 325 metara, učinak liječenja iznosio je 2,3 metra u korist placeba. U bolesnika s primarnim PAH-om je učinak liječena bio 31,1 metar, u usporedbi sa 7,7 metara u bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. S obzirom na mali uzorak, razlika u rezultatima između ovih randomizacijskih podskupina mogla je nastati slučajno.

U bolesnika liječenih sildenafilom postignuto je statistički značajno sniženje srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Opažena je srednja, placebo korigirana, vrijednost, učinka liječenja od -3,9 mmHg u korist sildenafila (95% CI: -5,7; -2,1) ($p = 0,00003$). Sekundarni ishod bilo je vrijeme do kliničkog pogoršanja, definirano kao vrijeme od randomizacije do prve pojave događaja kliničkog pogoršanja (smrt, presađivanje pluća, uvođenje liječenja bosentanom ili kliničko pogoršanje koje je zahtijevalo promjenu terapije epoprostenolom). Liječenje sildenafilom značajno je odgodilo vrijeme do kliničkog pogoršanja PAH-a u usporedbi s placebom ($p = 0,0074$). U skupini koja je primala placebo epizode kliničkog pogoršanja doživjela su 23 ispitanika (17,6%), u usporedbi s 8 ispitanika u skupini liječenoj sildenafilom (6,0%).

Podaci o dugoročnom preživljenju u ispitivanju u kojemu se kao osnovni lijek primjenjivao epoprostenol

Bolesnici uključeni u ispitivanje dodatnog liječenja epoprostenolom bili su pogodni za ulazak u dugotrajan produžetak otvorenog ispitivanja. Nakon 3 godine je 68% bolesnika primalo dozu od 80 mg TID. U inicijalnom su ispitivanju sildenafilom liječena ukupno 134 bolesnika te je praćeno njihovo dugoročno preživljenje tijekom najmanje 3 godine. U ovoj je populaciji jednogodišnje preživljenje procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom iznosilo 92%, dvogodišnje 81%, a trogodišnje 74%.

Djelotvornost i sigurnost u odraslih bolesnika s PAH-om (kada se primjenjuje u kombinaciji s bosentanom)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 103 klinički stabilnih bolesnika s PAH-om (WHO FC II i III) koji su se liječili bosentanom najmanje tri mjeseca. Bolesnici s PAH-om uključivali su one s primarnim PAH-om i one s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Bolesnici su randomizirani u skupine sa placebom ili sa sildenafilom (20 mg tri puta na dan) u kombinaciji s bosentanom (62,5-125 mg dva puta na dan). Primarni ishod za djelotvornost bila je promjena od početne vrijednosti 6MWD-a u 12. tjednu. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u srednjoj vrijednosti promjene u 6MWD-u u odnosu na početne vrijednosti između sildenafila (20 mg tri puta na dan) i placeba (13,62 m (95% CI: -3,89 do 31,12) odnosno 14,08 m (95% CI: -1,78 do 29,95).

Razlike u 6MWD-u zapažene su između bolesnika s primarnim PAH-om i bolesnika s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva. Za ispitanike s primarnim PAH-om (67 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su 26,39 m (95% CI: 10,70 do 42,08) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 11,84 m (95% CI: -8,83 do 32,52) za skupinu koja je primala placebo. Međutim, za ispitanike s PAH-om povezanim s bolešću vezivnog tkiva (36 ispitanika), srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti bile su -18,32 m (95% CI: -65,66 do 29,02) za skupinu koja je primala sildenafil odnosno 17,50 m (95% CI: -9,41 do 44,41), za skupinu koja je primala placebo.

Ukupno rečeno, općenito su nuspojave bile slične između dvije terapijske skupine (sildenafil plus bosentan u odnosu na sam bosentan) i sukladne poznatom sigurnosnom profilu sildenafila kada je primijenjen kao monoterapija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinci na smrtnost u odraslih osoba s PAH-om
Ispitivanje za istraživanje učinaka različitih razina doza sildenafila na smrtnost u odraslih osoba s PAH-om provedeno je nakon opažanja većeg rizika od smrtnosti u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali visoku dozu sildenafila TID, na temelju tjelesne težine, u usporedbi s onim bolesnicima koji su uzimali nižu dozu u dugotrajnom produžetku pedijatrijskog kliničkog ispitivanja (vidjeti ispod dio „Pedijatrijska populacija“ – „Plućna arterijska hipertenzija“ – „Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja“).

Ispitivanje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u 385 odraslih osoba s PAH-om. Bolesnici su bili nasumice dodijeljeni u omjeru 1:1:1 jednoj od tri skupine formirane prema doziranju (5 mg TID (4 puta niža doza od preporučene doze), 20 mg TID (preporučena doza) i 80 mg TID (4 puta veća doza od preporučene doze)). Ukupno, većina ispitanika nije prethodno bila liječena radi PAH-a (83,4 %). Kod većine ispitanika je etiologija PAH-a bila idiopatska (71,7 %). Najčešća funkcionalna klasa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bila je funkcionalna klasa III (57,7 % ispitanika). Sve tri ispitivane skupine bile su dobro uravnotežene s obzirom na početne vrijednosti demografskih karakteristika podskupina vezane uz povijest liječenja PAH-a i etiologiju PAH-a, kao i kategorije funkcionalnih klasa prema kriterijima SZO-a.

Stope smrtnosti iznosile su 26,4 % (n = 34) za dozu od 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) za dozu od 20 mg TID i 14,8 % (n = 19) za dozu od 80 mg TID.

Pedijatrijska populacija

Plućna arterijska hipertenzija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju raspona doza s paralelnim skupinama liječena su ukupno 234 ispitanika u dobi od 1 do 17 godina. Ispitanici (38% muškog i 62% ženskog spola) su imali tjelesnu težinu ≥ 8 kg, a imali su primarnu plućnu hipertenziju (PPH) [33%] ili PAH kao posljedicu prirođene bolesti srca [sistemsko-plućni spoj u 37%, a kirurški zahvat u 30% slučajeva]. U tom ispitivanju, 63 od 234 (27%) bolesnika bila su mlađa od 7 godina (niska doza sildenafila = 2; srednja doza = 17; visoka doza = 28; placebo = 16), dok je 171 od 234 (73%) bolesnika imao 7 ili više godina (niska doza sildenafila = 40; srednja doza = 38, visoka doza = 49; placebo = 44). Većina ispitanika imala je bolest funkcionalnog stupnja I (75/234, 32%) ili II (120/234, 51%) prema SZO klasifikaciji. Manji broj bolesnika je na početku ispitivanja imao bolest funkcionalnog stupnja III (35/234, 15%) ili IV (1/234, 0,4%), dok za nekoliko bolesnika nije bio poznat funkcionalni stupanj bolesti.

Bolesnici prethodno nisu primali terapiju specifičnu za PAH, a u ispitivanju nije bila dopuštena primjena prostaciklina, analoga prostaciklina i antagonista endotelinskih receptora kao ni uzimanje nadomjestaka arginina, nitrata, alfa-blokatora i snažnih inhibitora izoenzima CYP3A4 citokroma P450.

Primarni cilj istraživanja bio je procijeniti djelotvornost 16-tjednog kroničnog peroralnog liječenja sildenafilom u pedijatrijskih ispitanika na poboljšanje tjelesne sposobnosti, mjereno testom srčano-plućnog opterećenja (CPET test) u ispitanika koji su s obzirom na stupanj razvoja bili sposobni izvesti taj test (n = 115). Sekundarne ishodi obuhvaćali su praćenje hemodinamičkog statusa, procjenu simptoma, SZO funkcionalni stupanj, promjene osnovne terapije i mjerila kvalitete života.

Ispitanici su razvrstani u jednu od tri skupine koje su primale sildenafil: nisku (10 mg), srednju (10-40 mg) ili visoku dozu (20-80 mg) sildenafila tri puta na dan, ili u skupinu koja je primala placebo. Stvarne primijenjene doze unutar pojedine skupine su ovisile o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.8). Udio ispitanika koji su na početku liječenja primali potpornu terapiju (antikoagulanse, digoksin, blokatore kalcijevih kanala, diuretike i/ili kisik) bio je podjednak u kombiniranoj skupini liječenoj sildenafilom (47,7%) i skupini koja je primala placebo (41,7%).

Primarni ishod bila je za placebo korigirana postotna promjena vršne vrijednosti VO_2 od početka ispitivanja do 16. tjedna, procijenjena CPET testom u skupinama koje su primale kombinirane doze (Tablica 2). CPET test se mogao provesti u ukupno 106 od 234 ispitanika (45%), koji su obuhvaćali djecu u dobi od ≥ 7 godina i razvojno sposobnu za izvođenje testa. U djece mlađe od 7 godina (kombinirane doze sildenafila = 47; placebo = 16) mogli su se procijeniti samo sekundarni ishodi. Srednja vrijednost vršnog volumena potrošnje kisika (VO_2) na početku ispitivanja bila je usporediva u svim skupinama liječenima sildenafilom (17,37 do 18,03 ml/kg/min), a nešto veća u skupini koja je primala placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultati glavne analize (kombinirane doze sildenafila u odnosu na placebo) nisu bili statistički značajni (p = 0,056) (vidjeti Tablicu 2). Procijenjena razlika između srednje doze sildenafila i placeba iznosila je 11,33% (95% CI: 1,72 do 20,94) (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Za placebo korigirana postotna (%) promjena vršnog VO_2 u odnosu na početne vrijednosti po aktivno liječenim skupinama

Terapijska skupina	Procijenjena razlika	Interval pouzdanosti 95%
Niska doza (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Srednja doza (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Visoka doza (n = 27)	7,98	-1,64; 17,60
Skupine s kombiniranim dozama (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n = 29 za skupinu koja je primala placebo

Procjene se temelje na metodi ANCOVA, uz prilagodbe za kovarijante: vršni VO_2 na početku ispitivanja, etiologija i težinska skupina

Opažena su s dozom povezana poboljšanja indeksa plućnog krvožilnog otpora i srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka. U skupini koja je primala srednju dozu sildenafila uočeno je smanjenje indeksa plućnog krvožilnog otpora u odnosu na placebo za 18% (95% CI: 2% do 32%), a u skupini koja je primala visoku dozu smanjenje za 27% (95% CI: 14% do 39%), dok u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila nije zabilježena značajna razlika u odnosu na placebo (razlika od 2%). Promjena srednje vrijednosti plućnog arterijskog tlaka od početne vrijednosti je u skupini koja je primala srednju dozu sildenafila iznosila -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9), a u skupini koja je primala visoku dozu -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1) u odnosu na placebo, dok se u skupini koja je primala nisku dozu sildenafila pokazala mala razlika od skupine koja je primala placebo (razlika od 1,6 mmHg). Poboljšanja srčanog indeksa opažena su u sve tri skupine liječene sildenafilom u odnosu na placebo: 10% u skupini koja je primala nisku dozu, 4% u skupini koja je primala srednju dozu i 15% u skupini koja je primala visoku dozu sildenafila.

Značajna poboljšanja u pogledu funkcionalnog stupnja bolesti u odnosu na placebo postigli su samo ispitanici na visokoj dozi sildenafila. Omjer vjerojatnosti u odnosu na placebo iznosio je 0,6 (95% CI: 0,18; 2,01) za skupinu koja je primala nisku dozu sildenafila, 2,25 (95% CI: 0,75; 6,69) za skupinu koja je primala srednju dozu sildenafila, odnosno 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10) za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila.

<u>Podaci iz dugotrajnog produžetka ispitivanja</u>

Od 234 pedijatrijskih ispitanika liječenih u kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 220 ispitanika ušlo je u dugotrajan produžetak ispitivanja. Ispitanici koji su bili u skupini koja je primala placebo u kratkotrajnom ispitivanju, bili su ponovno randomizirani za liječenje sildenafilom; ispitanici tjelesne težine ≤ 20 kg uključeni su u skupine sa srednjom ili visokom dozom (1:1), a ispitanici tjelesne težine > 20 kg uključeni su u skupine s niskom, srednjom ili visokom dozom (1:1:1). Od ukupno 229 ispitanika koji su primali sildenafil, 55 ispitanika bilo je u skupini s niskom, 74 ispitanika u skupini sa srednjom i 100 ispitanika u skupini s visokom dozom. Tijekom kratkotrajnog i dugotrajnog ispitivanja, ukupno trajanje liječenja od početka dvostruko slijepog ispitivanja za pojedine pacijente kretalo se u rasponu od 3 do 3129 dana. U skupini liječenoj sildenafilom, medijan trajanja liječenja sildenafilom bio je 1696 dana (izuzevši 5 ispitanika koji su primali placebo u dvostruko slijepom ispitivanju i nisu liječeni u dugotrajnom produžetku ispitivanja).

Kaplan-Meierove procjene trogodišnjeg preživljenja u bolesnika tjelesne težine > 20 kg na početku ispitivanja bile su: 94% za skupinu koja je primala nisku dozu, 93% za skupinu koja je primala srednju dozu i 85% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila. U bolesnika tjelesne težine ≤ 20 kg na početku ispitivanja procjene preživljena bile su: 94% za skupinu koja je primala srednju dozu i 93% za skupinu koja je primala visoku dozu sildenafila (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Tijekom provođenja ispitivanja, prijavljena su ukupno 42 smrtna slučaja. 37 smrtnih slučajeva nastupilo je prije odluke Povjerenstva za praćenje podataka o smanjivanju doze u ispitanika, na temelju opažene neravnoteže u smrtnosti kod povećanja doza sildenafila. Od tih 37 smrtnih slučajeva, broj (%) smrtnih slučajeva bio je 5/55 (9,1%) u skupini s niskom, 10/74 (13,5%) u skupini sa srednjom i 22/100 (22%) u skupini s visokom dozom sildenafila. Naknadno je prijavljeno još 5 smrtnih slučajeva. Uzroci smrti bili su povezani s PAH-om. U pedijatrijskih bolesnika s PAH-om ne smiju se primjenjivati više doze od preporučenih (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Vršni VO_2 ocijenjen je nakon godinu dana od početka placebom kontroliranog ispitivanja. Od ispitanika liječenih sildenafilom koji su bili razvojno sposobni za izvođenje CPET testa, u 59/114 ispitanika (52%) nije pokazao pogoršanje vršnog VO_2 od početka uzimanja sildenafila. Slično tomu, u 191 od 229 ispitanika (83%) koji su primali sildenafil, funkcionalni stupanj bolesti po SZO-u procijenjen nakon godine dana održao se ili poboljšao.

Perzistentna plućna hipertenzija u novorođenčadi

Randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje s dvije paralelne skupine, bilo je provedeno u 59 novorođenčadi s perzistentnom plućnom hipertenzijom novorođenčeta (engl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) ili hipoksičnim zatajenjem pluća (engl. *hypoxic respiratory failure*, HRF) u riziku za PPHN s oksigenacijskim indeksom (OI) >15 i <60. Primarni cilj je bio procjena djelotvornosti i sigurnosti i.v. sildenafila kad je dodan inhalacijskom dušikovom oksidu u usporedbi sa dušikovim oksidom kad je primijenjen sam.

Koprimarne mjere ishoda bile su stopa neuspjeha u liječenju, definiranog kao potreba za dodatnim liječenjem PPHN, potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), ili smrt tijekom trajanja ispitivanja; kao i trajanje liječenja inhalacijskim dušikovim oksidom (iNO) nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bolesnicima koji nisu imali neuspjeh u liječenju. Razlika u stopi neuspjeha u liječenju nije bila statistički značajna između dvije liječene skupine (27,6% u skupini koja je primala iNO + i.v. sildenafil i 20,0% u skupini koja je primala iNO + placebo). Za bolesnike koji nisu imali neuspjeh u liječenju, srednja vrijednost trajanja primjene iNO terapije nakon početka i.v. primjene ispitivanog lijeka bila je ista, otprilike 4,1 dan, za obje skupine.

Štetni događaji nastali tijekom liječenja i ozbiljni štetni događaji prijavljeni su kod 22 (75,9%) odnosno 7 (24,1%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil, i kod 19 (63,3%) odnosno 2 (6,7%) ispitanika u skupini liječenoj sa iNO + placebo. Najčešće prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja u skupini liječenoj sa iNO + i.v. sildenafil bili su hipotenzija (8 [27,6%] ispitanika), hipokalemija (7 [24,1%] ispitanika), anemija i sindrom apstinencije od lijeka (4 [13,8%] ispitanika) te bradikardija (3 [10,3%] ispitanika), dok su u skupini liječenoj sa iNO + placebo prijavljeni štetni događaji bili pneumotoraks (4 [13,3%] ispitanika), anemija, edem, hiperbilirubinemija, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina i hipotenzija (3 [10,0%] ispitanika) (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sildenafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije u plazmi dostižu se u roku od 30 do 120 minuta (medijan 60 minuta) nakon primjene peroralne doze natašte. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon peroralne primjene je 41% (raspon 25-63%). Nakon peroralne primjene sildenafila tri puta na dan, AUC i C_{max} povećavaju se razmjerno dozi u rasponu doza od 20-40 mg. Nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan opažen je porast koncentracije sildenafila u plazmi veći od proporcionalnog dozi. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom je bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene doze od 80 mg tri puta na dan bila u prosjeku 43% (90% CI: 27% - 60%) veća u usporedbi s nižim dozama.

Kada se sildenafil uzima s hranom, brzina apsorpcije se smanjuje, uz srednju vrijednost odgode T_{max} za 60 minuta i prosječno smanjenje C_{max} za 29%; međutim, nema značajnog utjecaja na stupanj apsorpcije (AUC smanjen za 11%).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije sildenafila u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) je 105 l, što ukazuje na to da se on raspodjeljuje u tkiva. Nakon peroralnih doza od 20 mg tri puta na dan, srednja vrijednost najveće ukupne koncentracije sildenafila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 113 ng/ml. Sildenafil i njegov glavni N-dezmetil metabolit u cirkulaciji se približno 96% vežu za proteine plazme. Vezanje za proteine ne ovisi o ukupnoj koncentraciji lijeka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno metabolizira pomoću jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manji put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N-demetilacijom sildenafila. Ovaj metabolit ima profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan sildenafilu, a njegova *in vitro* potencija za PDE5 iznosi oko 50% potencije osnovnog spoja. N-dezmetil metabolit se dalje metabolizira, uz terminalni poluvijek od približno 4 sata. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom plazmatske koncentracije N-dezmetil metabolita iznose približno 72% koncentracije sildenafila nakon primjene doze od 20 mg tri puta na dan (što čini doprinos od 36% farmakološkim učincima sildenafila). Nije poznat posljedični učinak na djelotvornost.

Eliminacija

Ukupan klirens sildenafila iz tijela iznosi 41 l/h, uz posljedični poluvijek u terminalnoj fazi od 3-5 sati. Nakon peroralne ili intravenske primjene sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežito fecesom (oko 80% primijenjene peroralne doze) te u manjoj mjeri mokraćom (oko 13% primijenjene peroralne doze).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

Zdravi stariji dobrovoljci (65 ili više godina) su imali smanjen klirens sildenafila, što je rezultiralo približno 90% višim plazmatskim koncentracijama sildenafila i aktivnog N-dezmetil metabolita u odnosu na one u zdravih mlađih dobrovoljaca (18-45 godina). Zbog dobno uvjetovanih razlika u vezanju za proteine u plazmi, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafila u plazmi iznosilo je oko 40%.

Insuficijencija bubrega

U dobrovoljaca s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina = 30-80 ml/min) farmakokinetika sildenafila nije se promijenila nakon jedne peroralne doze od 50 mg. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo srednjom vrijednošću povećanja AUC-a od 100%, a C_{max} od 88% u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja bubrega podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC-a i C_{max} N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane (200% odnosno 79%) u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom.

Insuficijencija jetre

U dobrovoljaca s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) klirens sildenafila je bio smanjen, što je rezultiralo povećanjem AUC-a (85%) i C_{max} (47%) u usporedbi s dobrovoljcima bez oštećenja jetre podudarnima s obzirom na dob. Osim toga, vrijednosti AUC-a i C_{max} N-dezmetil metabolita bile su značajno povećane (154% odnosno 87%) u ispitanika s cirozom u odnosu na

ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom. Nije ispitivana farmakokinetika sildenafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Populacijska farmakokinetika

U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, prosječne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su u ispitivanom rasponu doza od 20-80 mg tri puta na dan bile 20-50% više nego u zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti C_{min} bile su dvostruko veće nego u zdravih dobrovoljaca. Oba nalaza upućuju na manji klirens i/ili veću bioraspoloživost sildenafila nakon peroralne primjene u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Pedijatrijska populacija

Iz analize farmakokinetičkog profila sildenafila u bolesnika uključenih u pedijatrijska klinička ispitivanja proizlazi da je tjelesna težina dobar pokazatelj izloženosti lijeku u djece. Poluvijek koncentracije sildenafila u plazmi procjenjuje se na između 4,2 i 4,4 sata za raspon tjelesne težine od 10-70 kg te nisu uočene razlike koje bi mogle biti od kliničkog značaja. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 20 mg sildenafila C_{max} iznosi 49 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 104 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 165 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da nakon jedne peroralne doze od 10 mg sildenafila C_{max} iznosi 24 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 70 kg, 53 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 20 kg, odnosno 85 ng/ml u bolesnika tjelesne težine 10 kg. Procjenjuje se da T_{max} iznosi približno 1 sat i da je gotovo neovisan o tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenostikancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U mladunčadi štakora koji su prije i nakon okota primali 60 mg/kg sildenafila opaženi su smanjena veličina legla, manja težina mladunaca 1. dana te smanjeno 4-dnevno preživljenje, pri razinama izloženosti koje su bile približno 50 puta veće od očekivane izloženosti u ljudi pri dozi od 20 mg tri puta na dan. U nekliničkim ispitivanjima učinci su zapaženi pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

Pri klinički relevantnim razinama izloženosti, u životinja nisu zabilježene nuspojave koje bi mogle biti značajne za kliničku primjenu, a koje nisu opažene i u kliničkim ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza (PH102)
kalcijev hidrogenfosfat karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza 6 mPas
titanijev dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za ovaj se lijek ne primjenjuju posebne mjere čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od PVC Al koji sadrži 90 ili 300 filmom obloženih tableta.

PVC aluminijski perforirani blister djeljiv na jedinične doze koji sadrži 90 x 1 filmom obloženu tabletu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/113/001
EU/1/16/1134/002
EU/1/16/1134/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2016
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpanj 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

PRILOG II

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim slijedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Mysildecard 20 mg filmom obložene tablete
sildenafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku citrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

90 filmom obloženih tableta
300 filmom obloženih tableta
90 × 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Mysildecard 20 mg tablete

17. JEDINSTVENA IDENTIFIKACIJSKA OZNAKA – 2D BARKOD

2D barkod koji nosi jedinstvenu identifikacijsku oznaku je uključen.

18. JEDINSTVENA IDENTIFIKACIJSKA OZNAKA – PODACI RAZUMLJIVI ČOVJEKU

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Mysildecard 20 mg filmom obložene tablete
sildenafil

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Mysildecard 20 mg filmom obložene tablete
sildenafil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je **Mysildecard** i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati **Mysildecard**
3. Kako uzimati **Mysildecard**
4. Moguće nuspojave
5 Kako čuvati **Mysildecard**
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Mysildecard i za što se koristi

Mysildecard sadrži djelatnu tvar sildenafil, koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).
Mysildecard snižava krvni tlak u plućima tako što proširuje krvne žile u plućima.
Mysildecard se koristi za liječenje odraslih bolesnika te djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina koji imaju visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima (plućnu arterijsku hipertenziju).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mysildecard

Nemojte uzimati Mysildecard:
- ako ste alergični na sildenafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikova oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje boli u prsima ("angine pectoris"). Mysildecard može uzrokovati ozbiljno pojačanje učinaka tih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od tih lijekova. Ako niste sigurni, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.
- ako uzimate riociguat. Ovaj lijek se koristi u liječenju plućne arterijske hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (kod visokog krvnog tlaka u plućima kao posljedica stvaranja krvnih ugrušaka). PDE5 inhibitori, kao što je sildenafil su pokazali da povećavaju hipotenzivne učinke ovog lijeka. Ako uzimate riociguat ili niste sigurni obratite se svom liječniku.
- ako ste nedavno imali moždani udar ili srčani udar, ili ako imate tešku bolest jetre ili vrlo nizak krvni tlak (< 90/50 mmHg).
- ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su ketokonazol ili itrakonazol, ili lijekove koji sadrže ritonavir (za liječenje HIV infekcije).
- ako ste ikada doživjeli gubitak vida zbog problema s dotokom krvi u očni živac - stanja koje se zove nearterijska prednja ishemijska neuropatija vidnog živca.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Mysildecard ako:

- imate bolest koja je posljedica začepljenja ili suženja vene u plućima, a ne začepljenja ili suženja arterije.
- imate teških srčanih tegoba.
- imate tegoba sa srčanim komorama koje pumpaju krv
- imate visok krvni tlak u krvnim žilama u plućima.
- imate nizak krvni tlak u mirovanju.
- izgubite veliku količinu tjelesne tekućine (dehidracija), što se može dogoditi kad se jako znojite ili ne pijete dovoljno tekućine. To se može dogoditi ako ste bolesni i imate vrućicu, povraćate ili imate proljev.
- imate rijetku nasljednu bolest oka (*retinitis pigmentosa*).
- imate poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica), rak krvnih stanica (leukemiju), rak koštane srži (multipli mijelom) ili bilo kakvu bolest ili deformitet penisa
- trenutno imate vrijed na želucu, poremećaj krvarenja (poput hemofilije) ili tegobe s krvarenjem iz nosa.
- uzimate lijekove za erektilnu disfunkciju.

Kod primjene inhibitora PDE5, uključujući sildenafil, u liječenju muške erekcijske disfunkcije prijavljene su sljedeće očne nuspojave: djelomično, iznenadno, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka. Učestalost tih nuspojava je nepoznata.

Ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida, **prestanite uzimati Mysildecard i odmah se javite svom liječniku** (pogledajte i dio 4.).

Produljene i ponekad bolne erekcije zabilježene su u muškaraca nakon uzimanja sildenafila. Ako imate erekciju, koja neprekidno traje dulje od 4 sata, **prestanite uzimati Mysildecard i odmah se javite liječniku** (pogledajte i dio 4).

Posebna upozorenja za bolesnike s tegobama bubrega ili jetre
Morate obavijestiti svog liječnika ako imate tegoba s bubrezima ili jetrom jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu lijeka.

Djeca
Mysildecard se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine.

Drugi lijekovi i Mysildecard
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uezli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove:

- lijekove koji sadrže nitrate ili donore dušikova oksida poput amil nitrata. Ti se lijekovi često daju za ublažavanje angine pectoris, odnosno "boli u prsima" (vidjeti dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mysildecard).
- obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate riociguat (vidjeti dio 2).
- lijekove za liječenje plućne hipertenzije (npr. bosentan, iloprost).
- lijekove koji sadrže gospinu travu (biljni lijek), rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (koriste se, između ostalog, za liječenje epilepsije).
- lijekove za razrjeđivanje krvi (primjerice varfarin), iako oni nisu izazivali nuspojave.
- lijekove koji sadrže eritromicin, klaritromicin, telitromicin (to su antibiotici koji se koriste za liječenje nekih bakterijskih infekcija), sakvinavir (za liječenje HIV infekcije) ili nefazodon (za liječenje depresije), jer će možda trebati prilagoditi dozu.
- alfa-blokatore (npr. doksazosin) za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom, jer kombinacija ovih dvaju lijekova može izazvati simptome niskog krvnog tlaka (npr. omaglicu, ošamućenost).
- lijekove koji sadrže sakubitril/valsartan i koriste se za liječenje srčanog zatajenja.

Mysildecard s hranom i pićem
Ne smijete piti sok od grejpa dok se liječite lijekom Mysildecard.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Mysildecard se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije izričito nužno.
Mysildecard se ne smije davati ženama reproduktivne dobi ako ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije.
Mysildecard se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo malim količinama i ne očekuje se da bi mogao naškoditi Vašem dojenčetu.

Upravljanje vozilima i strojevima
Mysildecard može izazvati omaglicu i može utjecati na vid. Trebali biste znati kako reagirate na ovaj lijek prije nego što počnete voziti ili upravljati strojevima.

Mysildecard sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Mysildecard

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za odrasle bolesnike preporučena doza je 20 mg tri puta na dan (u razmaku od 6 do 8 sati), a može se uzimati s hranom ili bez nje.

Primjena u djece i adolescenata
Za djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza je ili 10 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina ≤ 20 kg, ili 20 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina > 20 kg. Lijek se može uzimati s hranom ili bez nje. U djece se ne smiju primjenjivati veće doze. Ovaj lijek treba uzimati samo kada se radi o primjeni 20 mg tri puta na dan. Drugi farmaceutski oblici mogu biti primjereniji za primjenu kod bolesnika koji imaju 20 kg ili manje i kod drugih mađih bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

Ako uzmete više lijeka Mysildecard nego što ste trebali
Ne smijete uzimati više lijeka nego što Vam je preporučio liječnik.
Ako uzmete više lijeka nego što Vam je preporučeno, odmah se javite svom liječniku. Uzimanje više lijeka Mysildecard nego što je potrebno može povećati rizik od poznatih nuspojava.

Ako ste zaboravili uzeti Mysildecard
Ako ste zaboravili uzeti Mysildecard, uzmite dozu čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Mysildecard
Nagli prekid liječenja lijekom Mysildecard može dovesti do pogoršanja simptoma. Nemojte prestati uzimati Mysildecard ako Vam tako ne kaže liječnik. Liječnik će Vam možda reći da smanjite dozu tijekom nekoliko dana prije nego što potpuno prestanete uzimati lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga

Ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava, morate prestati uzimati Mysildecard i odmah se javiti liječniku (pogledajte i dio 2.):
- ako osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida (učestalost nepoznata)
- ako imate erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata. U muškaraca su nakon uzimanja sildenafila prijavljene dugotrajne i ponekad bolne erekcije (učestalost nepoznata).

Odrasli
Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su: glavobolja, navale crvenila, probavne smetnje, proljev i bol u rukama ili nogama.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) bile su: infekcija pod kožom, simptomi nalik gripi, upala sinusa, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), zadržavanje tekućine, poteškoće sa spavanjem, tjeskoba, migrena, tresavica, osjećaj bockanja i trnjenja, osjećaj žarenja, smanjen osjet dodira, krvarenje u stražnjem dijelu oka, učinci na vid, zamagljen vid i osjetljivost na svjetlost, učinci na raspoznavanje boja, iritacije očiju, zakrvavljene oči/crvene oči, vrtoglavica, bronhitis, krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, kašalj, začepljen nos, upala želuca, gastroenteritis, žgaravica, hemoroidi, nadimanje trbuha, suha usta, gubitak kose, crvenilo kože, noćno znojenje, bolovi u mišićima, bol u leđima i povišena tjelesna temperatura.

Nuspojave koje su prijavljene manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) bile su: smanjena oštrina vida, dvoslike, neuobičajeni osjeti u oku, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u sjemenoj tekućini i/ili mokraći i povećanje dojki u muškaraca.

Prijavljeni su i kožni osip, naglo smanjenje ili gubitak sluha te sniženje krvnog tlaka. Njihova je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Djeca i adolescenti
Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): upala pluća, srčano zatajenje, zatajenje desnog srca, šok povezan sa srcem, visoki krvni tlak u plućima, bol u prsištu, nesvjestica, infekcija dišnih puteva, bronhitis, virusne infekcije u trbuhu i crijevima, infekcije mokraćnih puteva i zubni karijes.

Za sljedeće ozbiljne nuspojave se smatra da su povezane s liječenjem i prijavljene su manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): alergijska reakcija (kao što je kožni osip, oticanje lica, usana i jezika, zviždanje pri disanju, poteškoće s disanjem ili gutanjem), konvulzije, nepravilan rad srca, oštećenje sluha, nedostatak zraka, upala probavnog trakta, zviždanje zbog poremećenog protoka zraka.

Nuspojave koje su prijavljene vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) su bile glavobolja, povraćanje, infekcije grla, vrućica, proljev, gripa i krvarenje iz nosa.

Nuspojave koje su prijavljene često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su bile mučnina, pojačana erekcija, upala pluća i curenje iz nosa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Mysildecard

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Za ovaj se lijek ne primjenjuju posebne mjere čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Mysildecard sadrži

- Djelatna tvar je sildenafil. Jedna tableta sadrži 20 mg sildenafila (u obliku sildenafilcitrata).
- Drugi sastojci su:
  Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (PH 102), bezvodni kalcijev hidrogenfosfa, umreženi karmelozanatrij i magnezijev stearat (vidjeti dio 2 Mysildecard sadrži natrij)
  Film ovojnica: hipromeloza (6 mPas), titanijev dioksid (E171) i triacetin.

Kako Mysildecard izgleda i sadržaj pakiranja

Mysildecard filmom obložene tablete su bijele i okrugle. Tablete imaju oznaku M na jednoj strani tablete i SL over 20 na drugoj strani tablete. Tablete se isporučuju u blister pakiranjima koja sadrže 90, 300 i (90 x 1) tableta

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač:
Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom,
2900,
Mađarska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

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

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

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

France
Substipharm
Tél: +33 1 43181300

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

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

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

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

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

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

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.