

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mysildecard 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg szildenafil (citrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, domború, filmbevonatú tabletták (átmérője körülbelül 6,5 mm), egyik oldalán M, a másikon SL 20 jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonalis arteriális hypertoniás felnőtt betegek kezelése, a fizikai állóképesség növelése érdekében. Hatásosnak bizonyult primer pulmonalis hypertonia és kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis hypertoniában.

Gyermekek

1-17 éves pulmonalis arteriális hypertoniás gyermekgyógyászati betegek kezelése. Hatásosnak bizonyult a terhelési kapacitás vagy a pulmonalis haemodynamica javulása tekintetében primer pulmonalis hypertoniában és veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis hypertoniában (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis arteriális hypertonia kezelésében gyakorlott szakorvos indíthatja és ellenőrizheti. A Mysildecard-kezelés ellenére bekövetkező klinikai kép rosszabbodása esetén alternatív kezelési lehetőségeket kell fontolóra venni.

Adagolás

Felnőttek

A javasolt adag napi háromszor 20 mg. Ha a beteg elfelejti bevenni a Mysildecardot, az orvosnak azt kell javasolnia, hogy mihamarabb vegyen be egy adagot, majd folytassa a szokásos adagolást. A betegeknek nem szabad kétszeres adagot bevenniük a kihagyott adag pótlására.

Gyermekek (1 – 17 éves korig)

Az olyan, 1-17 éves gyermekgyógyászati betegek részére, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, a javasolt adag naponta háromszor 10 mg, a > 20 kg testtömegű betegek részére javasolt adag naponta háromszor 20 mg. Pulmonalis arteriális hypertoniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.4 és 5.1 pont). A 20 mg-os

tabletta nem alkalmazható olyan esetekben, ahol napi háromszor 10 mg-ot kell adagolni fiatalabb betegek részére. Más gyógyszerformák állnak rendelkezésre az olyan betegeknél történő alkalmazásra, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, és más, fiatalabb betegeknél, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

Alkalmazás más gyógyszereket is szedő betegeknél

Általában, bármilyen adagmódosítás csak az előny/kockázat körütekintő mérlegelését követően hajtható végre. A dózis napi kétszer 20 mg-ra történő csökkentését kell fontolóra venni olyan betegeknél, akik CYP3A4-inhibitorokkal, például eritromicinnel vagy szakvinavirral egyidőben szednek szildenafilfil. Erősebb CYP3A4-inhibitorokkal, így a klaritromicinnel, telitromicinnel vagy nefazodonnal való együttes alkalmazáskor a napi adagot javasolt egyszer 20 mg-ra csökkenteni. A sildenafilfil együttes alkalmazását a leginkább potens CYP3A4-inhibitorokkal lásd a 4.3 pontban. A sildenafilfil dózisának módosítására lehet szükség CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazáskor (lásd 4.5 pont).

Speciális populációk

Időskorúak (≥ 65 év)

Idős korban az adag módosítása nem szükséges. A 6 perces járástávolságban lemerített klinikai hatékonyság idősebb betegeknél kisebb lehet.

Veseelégtelenség

Károsodott vesefunkciójú betegek esetében, ideértve a súlyos veseelégtelenséget is (kreatinin-clearance <30 ml/min), az adag kezdeti módosítása nem szükséges. Egy körütekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

Májkárosodás

Májkárosodás esetén az adag kezdeti módosítása (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges. Egy körütekintő előny-kockázat mérlegelést követően az adag csökkentését napi kétszer 20 mg-ra csak akkor kell fontolóra venni, ha a kezelés nem jól tolerált.

A sildenafilfil ellenjavallt súlyos májkárosodás esetén (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.3 pont).

Gyermekek (1 évesnél fiatalabb gyermekek és újszülöttek)

Az engedélyezett javallatokon kívül a sildenafilfil nem alkalmazható újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertóniában szenvedő újszülötteknél, mert a kockázatok meghaladják az előnyöket (lásd 5.1 pont). A sildenafilfil biztonságosságát és hatásosságát 1 évnél fiatalabb gyermekeknél más betegségek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A kezelés megszakítása

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a sildenafilfil-kezelés hirtelen megszakítása nem társul a pulmonalis arteriális hypertónia rebound rosszabbodásával. Azonban a gyógyszermegvonáskor fellépő hirtelen klinikai állapot rosszabbodás lehetséges kockázatának elkerülésére az adag fokozatos csökkentését meg kell fontolni. A gyógyszermegvonási időszakban fokozott ellenőrzés javasolt.

Az alkalmazás módja

A Mysildecard kizárólag szájon át történő alkalmazásra való. A tablettákat kb. 6-8 óránként kell bevenni étkezéskor vagy attól függetlenül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt nitrogén-monoxid-donor vegyületekkel (pl. amid-nitrit) vagy bármilyen gyógyszerformájú nitrátkészítménnyel történő együttadása ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

PDE-5-gátlók (beleértve a szildenafilfil is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan symptomatikus hypotóniához vezethet (lásd 4.5 pont).

Kombinációja a legerősebb CYP3A4 gátlószerekkel (pl. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (lásd 4.5 pont) ellenjavallt.

Azoknál a betegeknél, akik féloldali látásvesztését nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e PDE-5-gátló korábbi szedésével vagy sem (lásd 4.4 pont).

A szildenafilfil biztonságosságát még nem tanulmányozták a következő beteg alcsoportokban, ezért alkalmazása ellenjavallt:

- -súlyos májkárosodás,
- -a közelmúltban bekövetkezett stroke vagy myocardialis infarctus,
- -a terápia kezdetén fennálló súlyos hypotensio (vérnyomás < 90/50 Hgmm) esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A szildenafilfil hatásosságát súlyos pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére (IV. funkcionális stádium) még nem állapították meg. A klinikai kép romlásakor a betegség súlyos stádiumának kezelésére javasolt terápia (pl. epoprosztenol) alkalmazása megfontolandó (lásd 4.2 pont).

A szildenafilfil előny/kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumú pulmonalis arteriás hypertonia kezelésében nem állapították meg.

A szildenafilfil a pulmonalis hypertonia primer (idiopathiás) formájában, illetve kötőszöveti betegségekkel vagy veleszületett szívbetegséggel társult pulmonalis arteriás hypertóniával kapcsolatos formáiban vizsgálták (lásd 5.1 pont). A szildenafilfil alkalmazása a pulmonalis arteriás hypertonia egyéb formáiban nem javasolt.

A hosszú távú gyermekgyógyászati vizsgálat kiterjesztésében a javasoltnál magasabb dózisokkal kezelt betegeknél magasabb halálozást figyeltek meg. Ezért pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Retinitis pigmentosa

A szildenafilfil-kezelés biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a retina ismert örökletes degeneratív betegségei, mint például a retinitis pigmentosa áll fenn (ezen betegek kisebb hányadában a retinalis foszfodieszteráz működési zavarának genetikai okai vannak), ezért alkalmazása nem javallt.

Értágító hatás

Az orvosnak a szildenafilfil felírásakor alaposan meg kell fontolnia, hogy egyes alapbetegségek esetén, pl. alacsony vérnyomás, folyadékhiány, súlyos bal kamrai kiáramlási obstrukció, a vérnyomás autonóm szabályozásának zavara (lásd 4.4 pont), a szildenafilfil enyhe-közepes értágító hatása hátrányosan befolyásolja-e a betegeket.

Cardiovascularis kockázati tényezők

Súlyos cardiovascularis eseményeket, beleértve a myocardialis infarctust, instabil anginát, hirtelen szívhalált, ventricularis arrythmiát, cerebrovascularis vérzést, transiens ischaemiás attackot, hypertoniát és hypotensiót jelentettek a szildenafil bevitelével időbeni összefüggésben, a forgalomba kerülése óta eltelt időszakban, férfiaknál erectilis dysfunctioban alkalmazva. A betegek többségénél, de nem mindegyiknél meglévő cardiovascularis kockázati tényező állt fenn. Számos esemény szexuális aktus közben, vagy közvetlenül utána fordult elő, néhány esetben pedig röviddel a szildenafil bevétele után, a szexuális aktivitástól függetlenül. Nem lehet meghatározni, hogy ezek az események a fenti, vagy egyéb más faktorokkal közvetlen összefüggésben fordultak-e elő.

Priapismus

A szildenafil a hímvessző anatómiai rendellenességei (pl. angulatio, a corpus cavernosum fibrosisa vagy Peyronie-betegség) esetén, továbbá priapismusra hajlamosító kórképekben (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) csak óvatossággal alkalmazandó.

A szildenafill kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően tartós erekcióról és priapismusról számoltak be. Négy óránál hosszabb ideig tartó erekció esetén a betegnek azonnali orvosi segítséget kell kérnie. Ha a priapismust nem kezelik haladéktalanul, az a hímvessző szöveteinek károsodását és a potencia maradandó elvesztését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Vasooocclusiv krízis sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél

A szildenafil nem alkalmazható sarlósejtes anaemiához társuló pulmonalis hypertoniában szenvedő betegeknél. Egy klinikai vizsgálatban gyakrabban jelentettek hospitalizációt igénylő vasooocclusiv krízist a szildenafil kapó betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ez a vizsgálat idő előtti lezárásához vezetett.

Látással kapcsolatos események

Látászavarok eseteiről érkeztek spontán jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. Egy ritka állapotnak, a nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátiának (NAION) az eseteiről érkeztek spontán és egy megfigyeléses vizsgálatból származó jelentések a szildenafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban (lásd 4.8 pont). Minden hirtelen fellépő látászavar esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelést kell mérlegelni (lásd 4.3 pont).

Alfa-blokkolók

A szildenafilnak alfa-blokkolót szedő betegek körében történő alkalmazása fokozott körültekintéssel javasolt, mivel együttadásuk arra hajlamos betegeknél tünetekkel járó orthostaticus hypotensiohoz vezethet (lásd 4.5 pont). Az orthostaticus hypotensio kialakulás lehetőségének csökkentése érdekében a szildenafil terápia megkezdése előtt az alfa-blokkoló terápiában részesülő betegnek hemodinamikailag stabilnak kell lennie. A kezelőorvosnak tanácsot kell adnia a betegeknél arra vonatkozóan, hogy mit tegyenek orthostaticus hypotensio tünetei esetén.

Véralvadási zavarok

Humán thrombocytaon végzett kísérletek azt mutatják, hogy a szildenafil in vitro fokozza a nitroprusszid-nátrium thrombocyta aggregatio gátló hatását. Nem ismert, hogy vérzékenységben vagy aktív peptikus fekélyben szenvedőknél biztonságosan alkalmazható-e a szildenafil. Ezért ezeknek a betegeknél szildenafil csak az előny/kockázat körültekintő mérlegelése után adható.

K-vitamin antagonisták

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a szildenafil-kezelés kezdetekor fokozottan fennállhat a vérzés kockázata a már K-vitamin antagonistá kezeléskben részesülőknél, különösképpen a kötőszöveti betegség következtében kialakult pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél.

Veno-occlusiv betegség

A pulmonalis veno-occlusiv betegséggel társult pulmonalis hypertonia sildenafil kezeléséről nincs adat. Azonban ezen betegeknél értágítók (főleg prosztaciklin) alkalmazásakor életveszélyes pulmonalis oedema eseteit jelentették. Következésképpen pulmonalis hypertóniás betegek sildenafil-kezelésekor a pulmonalis oedema jeleinek előfordulásakor társult veno-occlusiv betegségre gondolni kell.

A sildenafil alkalmazása boszentánnal

A sildenafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen olyan betegek esetén, akik már boszentán terápiát kapnak (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Egyidejű alkalmazás más PDE5-inhibitorral

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a sildenafil és más PDE5-inhibitorok együttes alkalmazásának (a sildenafil merevedési zavar kezelésére történő kombinált alkalmazását is ideértve) hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták, ezért együttes alkalmazásuk nem javasolt (lásd a 4.5 pontot).

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a szildenafilra

In vitro vizsgálatok

A sildenafil metabolizmusát elsősorban a citokróm P450 (CYP) izoenzimek, a 3A4 (fő út) és a 2C9 (mellék út) mediálják. Ennek megfelelően, ezen izoenzimek működését gátló vegyületek csökkenthetik, induktoraik pedig fokozhatják a sildenafil clearance-ét. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 és 4.3 pont.

In vivo vizsgálatok

A per os sildenafil és az intravénásan alkalmazott epoprosztenol egyidőben történő alkalmazását vizsgálták (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A sildenafil hatásosságát és biztonságosságát a pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére használt egyéb gyógyszerekkel (pl. ambriszentán, iloproszt) egyidőben történő alkalmazásakor kontrollós klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták. Ezért egyidejű alkalmazásuk esetén óvatosság ajánlott.

A sildenafil biztonságosságát és hatásosságát egyéb PDE5-gátlókkal egyidőben történő alkalmazása esetén pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

A pulmonalis arteriás hypertóniában végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok populációs farmakokinetikai elemzésével megállapították, hogy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrátok vagy az egyidejűleg adott CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációk csökkentik

a szildenafil eliminációját és/vagy fokozzák orális biohasznosulását. Ezek voltak az egyedüli tényezők, amelyek statisztikailag szignifikáns hatást gyakoroltak a szildenafil farmakokinetikai tulajdonságaira a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek esetén. A szildenafil-expozíció a CYP3A4 szubsztrátot vagy CYP3A4 szubsztrát és béta-blokkoló kombinációt kapó betegeknél 43%-kal ill. 66%-kal volt magasabb, mint az ilyen típusú gyógyszereket nem szedőknél. A szildenafil-expozíció ötször magasabb volt a napi háromszor 80 mg-os, mint a napi háromszor 20 mg-os dózis esetén. Ez a koncentráció-tartomány lefedi a szildenafil-expozícióban megfigyelt növekedést, amit specifikusan a CYP3A4 gátlókkal (kivéve a legerősebb CYP3A4 gátlókkal, így a ketokonazzal, itraconazzal, ritonavirral) végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok során észleltek.

A CYP3A4 induktorai, úgy tűnik, számottevő hatást gyakorolnak a szildenafil farmakokinetikájára pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél, amit a CYP3A4 induktor boszentánnal végzett *in vivo* gyógyszerkölsönhatás vizsgálat igazolt.

Egészséges önkéntesekben – a 6 napig, naponta kétszer 125 mg adagban alkalmazott boszentán (a CYP3A4, CYP2C9 közepesen erős enziminduktora és esetleg a CYP2C19-é is) és napi háromszor 80 mg adagban adott szildenafil együttes alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban), a szildenafil AUC-jének 63%-os csökkenését eredményezte.

Felnőtt, pulmonalis arteriás hypertóniában (továbbiakban: PAH) szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatokból – köztük egy, a boszentán stabil (napi kétszer 62,5-125 mg-os) dózisa mellett alkalmazott napi háromszori 20 mg orális szildenafil hatásosságát és biztonságosságát értékelő 12 hetes vizsgálatból – származó, a szildenafilra vonatkozó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az egészséges önkénteseknél megfigyeltékhez hasonlóan a boszentánnal történő együttadáskor csökkent a szildenafil expozíciója (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A szildenafil hatásosságát szorosan kell ellenőrizni olyan betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4 induktor-szereket szednek, mint karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű és rifampicin.

A HIV proteázgátló ritonavir, amely nagyon erős P450 gátlószer, dinamikus egyensúlyi állapotban (500 mg naponta kétszer) történő együttadása szildenafill (100 mg napi egyszer) 300%-os (4-szeres) szildenafil $C_{\max}$ -emelkedést, valamint a szildenafil plazma AUC értékének 1000%-os (11-szeres) növekedését idézte elő. A szildenafil plazmaszintje 24 óra múlva még mindig kb. 200 ng/ml volt, szemben a szildenafil önmagában történő alkalmazásakor tapasztalható kb. 5 ng/ml-rel. Ez összhangban van a ritonavirnek a P450 szubsztrátok széles körében kimutatott jelentős hatásával. Ezen farmakokinetikai eredmények alapján a szildenafil együttadása ritonavirral ellenjavallt pulmonalis arteriás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

A HIV proteáz gátló szakvinavir, mely a CYP3A4 inhibitora, dinamikus egyensúlyi állapotban (1200 mg naponta háromszor) történő együttadása szildenafill (100 mg naponta egyszer) 140%-os szildenafil $C_{\max}$ -emelkedést, valamint a szildenafil AUC értékének 210%-os növekedését idézte elő. A szildenafil nem volt hatással a szakvinavir farmakokinetikájára. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont.

Ha egyszeri 100 mg-os szildenafil adagot alkalmaztak eritromicin, egy közepesen erős CYP3A4 gátló (5 napon keresztül tartó, naponta kétszer 500 mg-os) dinamikus egyensúlyi állapotban való adásakor 182%-os emelkedést észleltek a szisztémás szildenafil-expozícióban (AUC). Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd 4.2 pont. Egészséges férfi önkéntesekben nem volt jele, hogy az azitromicin (500 mg-os napi adag három napon át) hatással lett volna a szildenafil és keringő metabolitjának AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$ értékeire, az eliminációs sebességi állandóra vagy a szildenafil és fő keringő metabolitjának következményes felezési idejére. Nincs szükség az adagolás módosítására. Egészséges önkéntesekben a citokrom P450 gátló és a nem specifikus CYP3A4-gátló cimetidin (800 mg) 50 mg szildenafill történő együttadása a plazma-szildenafil koncentráció 56%-os növekedését okozta. Nincs szükség az adagolás módosítására.

A legerősebb CYP3A4 gátlószeres esetében, mint a ketokonazol és az itraconazol, a ritonavirhoz hasonló hatás várható (lásd 4.3 pont). CYP3A4 gátlók, mint a klaritromicin, telitromicin és nefazodon

hatása várhatóan a ritonavir és a CYP3A4 gátlószerek, mint a szakvinavir/eritromicin hatása között van; az expozíció hétszeres növekedése feltételezett. Tehát a CYP3A4 gátlók alkalmazásakor javasolt az adagot módosítani (lásd 4.2 pont).

A pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek kapcsán végzett populációs farmakokinetikai elemzés szerint a béta-blokkolók együttdása CYP3A4 szubsztrátokkal a szildenafil expozíciójának további emelkedését okozhatja, összehasonlítva a CYP3A4 szubsztrátok egyedüli alkalmazásával.

A grépfrútlé, mivel gyenge inhibitora a bélfalban zajló CYP3A4 metabolizmusnak, mérsékelten megemelheti a szildenafil plazmaszintjét. Nincs szükség az adagolás módosítására, de a szildenafil és a grépfrútlé egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Antacidumok (magnézium-hidroxid/alumínium-hidroxid) egyszeri adagja nem befolyásolta a szildenafil biohasznosulását.

Orális fogamzásgátlókkal való együttdása (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel) a szildenafil farmakokinetikáját nem befolyásolta.

A nikorandil egy káliumcsatorna aktiváló és egy nitrát hibridje. Nitrát összetevője miatt súlyos gyógyszerkölsönhatásba léphet a szildenafilal (lásd 4.3 pont).

A szildenafil hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok

A szildenafil kis mértékben gátolja a citokróm P450 enzimrendszer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 izoenzimeinek aktivitását ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Nincs adat a szildenafil és a nem specifikus foszfodiesterázgátlók (pl. teofillin, dipiridamol) közötti gyógyszerkölsönhatásokról.

In vivo vizsgálatok

Nem mutatkozott jelentős interakció a CYP2C9 által metabolizált tolbutamid (250 mg), illetve warfarin (40 mg) szildenafilal (50 mg) történő együttdásakor.

A szildenafilnak nincs jelentős hatása az atorvasztatin expozíciójára (AUC 11%-os növekedése), ami azt sugallja, hogy a szildenafilnak nincs klinikailag releváns hatása a CYP3A4-re.

Szildenafil (100 mg egyszeri adag) és acenokumarol között nem figyeltek meg interakciót.

A szildenafil (50 mg) nem fokozta az acetilsalicilsav (150 mg) által okozott vérzési idő megnyúlást.

Legfeljebb 80 mg/dl átlagos véralkoholszint mellett egészséges önkéntesekben a szildenafil (50 mg) nem fokozta az alkohol vérnyomáscsökkentő hatását.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a szildenafil dinamikus egyensúlyi állapotban (80 mg naponta háromszor) a boszentán AUC értékét 50%-kal növelte (125 mg naponta kétszer). Napi kétszer 62,5–125 mg dózisú boszentán-háttérterápián lévő felnőtt PAH-beteggel végzett vizsgálatból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy amikor a boszentánt dinamikus egyensúlyi állapotú (naponta háromszor 20 mg) szildenafilal egyidejűleg alkalmazták, a boszentán AUC-értéke kisebb mértékben nőtt (20% (95%-os CI: 9,8 - 30,8)), mint amikor egészséges önkénteseknél naponta háromszor 80 mg szildenafilal alkalmazták együtt (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Egy specifikus interakciós vizsgálatban, mely során magasvérnyomásban szenvedő betegeknek szildenafil (100 mg) adtak amlodipinnel együtt, további 8 Hgmm-es átlagos systolés

vérnyomáscsökkenést mértek fekvő helyzetben. Az ennek megfelelő átlagos diastolés vérnyomáscsökkenés 7 Hgmm volt fekvő helyzetben. Ez az elért további vérnyomáscsökkenés hasonló nagyságrendű volt, mint az egészséges önkéntesekben észlelt vérnyomáscsökkenés, ha a szildenafilfiltnél önmagában alkalmazták.

Három specifikus gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás-vizsgálatban alfa-blokkoló doxazosint (4 mg és 8 mg) és szildenafilfiltnél (25 mg, 50 mg vagy 100 mg) adtak egyidejűleg benignus prostata hyperplasiában (BPH) szenvedő, doxazosin terápiára beállított betegeknek. Ezekben a vizsgálati populációkban a fekvő helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás további 7/7 Hgmm, 9/5 Hgmm ill. 8/4 Hgmm-os átlagos csökkenését, az álló helyzetben mért vérnyomás további 6/6 Hgmm, 11/4 Hgmm ill. 4/5 Hgmm-os átlagos csökkenését figyelték meg. Amikor doxazosin terápiára beállított betegeknek adtak egyidejűleg doxazosint és szildenafilfiltnél, tünetekkel járó orthostaticus hypotensio előfordulását nem gyakran jelentették. Ezek a jelentések beszámoltak szédülésről, szédülékenységről, syncopéről azonban nem. A szildenafilfiltnél alfa-blokkolókat szedő betegek körében történő alkalmazásakor arra hajlamos betegben symptomaticus hypotensio jelentkezhet (lásd 4.4 pont).

A szildenafilfiltnél (100 mg egyszeri adagja) nem volt hatása a szakvinavir -CYP3A4 szubsztrát/inhibitor, HIV proteáz gátló - dinamikus egyensúlyi farmakokinetikájára.

A nitrogén-monoxid/cGMP anyagszereútra kifejtett ismert hatásaival összhangban (lásd 5.1 pont) a szildenafilfiltnél kimutatták, hogy fokozza a nitrátszintézis hatását vérnyomáscsökkentő hatására, ezért együttadása nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel vagy bármely gyógyszerformájú nitrátszintézissel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE5 inhibitorok és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE5 inhibitorok vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE5 inhibitorokkal (beleértve a szildenafilfiltnél is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A szildenafilfiltnél nem volt klinikailag szignifikáns hatása az orális fogamzásgátlók plazmaszintjére (30 µg etinilösztadiol és 150 µg levonorgesztrel).

Beállított szakubitril/valzartán-kezelést kapó hypertóniás betegek esetében egyszeri adag szildenafilfiltnél alkalmazása lényegesen nagyobb vérnyomáscsökkentéssel járt, mint a szakubitril/valzartán önmagában történő adása esetén. Ezért elővigyázatosság szükséges, amikor a szakubitril/valzartán-nal kezelt betegeknél szildenafilfiltnél adását kezdik.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők és fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel nem állnak rendelkezésre adatok a szildenafilfiltnél terhes nőkre gyakorolt hatásáról, ezért a Mysildecard nem javasolt fogamzóképes korú nőknek, hacsak nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszert.

Terhesség

A szildenafilfiltnél terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés tekintetében. Állatkísérletek során toxicitást igazoltak a szülés utáni fejlődésre vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Adatok hiányában a Mysildecard terhesség idején csak akkor alkalmazható, ha elengedhetetlenül szükséges.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő és jól kontrollált vizsgálati adatok szoptató nők esetében. Egyetlen szoptató nőtől származó adatok szerint a szildenafil és aktív metabolitja, az N-dezmetilsildenafil nagyon alacsony mértékben kiválasztódik az anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok nemkívánatos eseményekről a szoptatott csecsemőknél, de az elfogyasztott mennyiség alapján nem várhatók nemkívánatos események. A felírónak gondosan fel kell mérnie az anya klinikai szildenafilszükségletét, valamint a szoptatott csecsemőre vonatkozó esetleges nemkívánatos hatásokat.

Termékenység

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a Mysildecard nem jelent különleges veszélyt az emberre termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mysildecard közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mivel a sildenafil-vizsgálatok során szédülésről és látászavarról is beszámoltak, vezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tisztában kell lennie azzal, hogy hogyan befolyásolhatja képességeit a Mysildecard.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A pivotális, placebo-kontrollos, pulmonalis arteriás hypertóniában szildenafilrel végzett vizsgálatban összesen 207 beteget randomizáltak és kezeltek napi háromszor 20 mg, 40 mg vagy 80 mg dózisu szildenafilrel, míg 70 beteget randomizáltak placebóra. A kezelés időtartama 12 hét volt. A kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága a napi háromszor 20 mg szildenafilrel kezelt betegeknél 2,9%, a napi háromszor 40 mg-mal kezelt betegeknél 3,0%, a napi háromszor 80 mg-mal kezelt betegeknél 8,5% volt a placebo esetében tapasztalt 2,9%-hoz képest. A pivotális vizsgálatban kezelt 277 beteg közül 259 a vizsgálat egy hosszú távú kiterjesztésében is résztvett. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist (a napi háromszor 20 mg-os ajánlott dózis négyszeresét) alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 187 beteg 87%-a kapott napi háromszor 80 mg szildenafill.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben a szildenafill intravénás epoprosztenol mellett kiegészítésként adták pulmonalis arteriás hypertóniára, összesen 134 beteget kezeltek szildenafill (előre rögzített titrálás szerint, napi háromszor 20 mg-ról kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra, illetve 80 mg-ra emelve) és epoprosztenollal, illetve 131 beteget placebóval és epoprosztenollal. A kezelés időtartama 16 hét volt. A szildenafill/epoprosztenollal kezelt betegeknél a nemkívánatos hatások miatti kezelés felfüggesztésének teljes gyakorisága 5,2% volt, szemben a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél megfigyelt 10,7%-kal. Újonnan jelentett mellékhatások, melyek gyakrabban fordultak elő a szildenafill/epoprosztenol csoportban, ocularis hyperaemia, homályos látás, orrdugulás, éjszakai izzadás, hátfájás és szájszárazság voltak. Az ismert mellékhatásokat, mint a fejfájás, kipirulás, végtagfájdalom és oedema nagyobb gyakorisággal jegyezték fel a szildenafill/epoprosztenollal kezelt, mint a placebóval/epoprosztenollal kezelt betegeknél. Az eredeti vizsgálatot befejező betegek közül 242 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Napi háromszor 80 mg-ig terjedő dózist alkalmaztak, és 3 év után a vizsgálatban kezelt 133 beteg 68%-a kapott napi háromszor 80 mg szildenafill.

A két placebo-kontrollos vizsgálatban a nemkívánatos események általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások, melyek szildenafil-kezelésnél előfordultak (legalább 10%-ban) a placebohoz képest a fejfájás, kipirulás, dyspepsia, hasmenés és a végtagfájdalom voltak.

A szildenafil különböző dózisainak hatását értékelő vizsgálatban a szildenafil napi háromszor 20 mg-os (ajánlott dózis) és a szildenafil napi háromszor 80 mg-os (az ajánlott dózis négyszerese) dózisainak biztonsági adatai összhangban voltak a szildenafil korábbi, felnőttek körében végzett

PAH-vizsgálatokban megállapított biztonsági profiljával.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a mellékhatások, amelyek a szildenafilt szedők >1%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak (>1% különbség) szildenafil-kezelés mellett a pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek körében, napi háromszor 20, 40 vagy 80 mg-os adaggal végzett pivotális vizsgálatban, illetve két placebo-kontrollos vizsgálat kombinált szildenafil adataiban, az alábbi 1. táblázatban szervrendszerek és gyakorisági csoportok szerint felsorolva találhatók (nagyon gyakori $\geq 1/10$], gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$], nem gyakori $\geq 1/1000$ - $\leq 1/100$] és nem ismert [a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni jelentések dőlt betűvel szerepelnek.

1. táblázat: A szildenafil PAH-betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálataiban, illetve a forgalomba hozatal után feltárt mellékhatások felnőtteknél

Szervrendszerenkénti csoportosítás a MedDRA rendszer szerint (14.0 verzió)	Nemkívánatos hatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések Gyakori	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Gyakori	anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Gyakori	folyadék visszatartás
Pszichiátriai kórképek Gyakori	álmatlanság, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori Gyakori	fejfájás migrén, tremor, paraesthesia, égő érzés, hypaesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek Gyakori Nem gyakori Nem ismert	retina vérzés, látásromlás, homályos látás, photophobia, diplopia, chromatopsia, cyanopsia, szem irritáció, ocularis hyperaemia csökkent látásélesség, diplopia, szokatlan érzés a szemben nem-arteritiszes elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION)*, retinális érelzáródás*, látótérkiesés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Gyakori Nem ismert	vertigo hirtelen hallásvesztés

Érbetegségek és tünetek Nagyon gyakori Nem ismert	kipirulás hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Gyakori	epistaxis, köhögés, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Nagyon gyakori Gyakori	hasmenés, dyspepsia gastritis, gastrooesophagealis reflux betegség, aranyér, haspuffadás, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Gyakori Nem ismert	hajhullás, erythema, éjszakai izzadás kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei Nagyon gyakori Gyakori	végtagfájdalom myalgia, hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Nem gyakori	haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Nem gyakori Nem ismert	pénisz haemorrhagia, haemospermia, gynaecomastia priapismus, fokozott erectio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Gyakori	pyrexia

* Ezeket a nemkívánatos eseményeket/mellékhatásokat olyan férfi betegeknél jelentették, akik erectilis dysfunctiójuk kezelésére szildenafilfil szedtek

Gyermekek és serdülők

1-17 éves pulmonalis arteriás hypertonias betegek körében szildenafilfillel végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban összesen 174 beteget naponta háromszor alacsony dózissal (10 mg > 20 kg testtömegű betegeknél; ≤ 20 kg testtömegű beteg nem kapott alacsony dózist), közepes dózissal (10 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 20 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 40 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) vagy magas dózissal (20 mg ≥ 8-20 kg testtömegű betegeknél; 40 mg ≥ 20-45 kg testtömegű betegeknél; 80 mg > 45 kg testtömegű betegeknél) szildenafilfil kezelési séma szerint kezelték, és 60 beteg placebo-kezelésben részesült.

A mellékhatás-profil ebben a gyermekgyógyászati vizsgálatban megegyezett a felnőtteknél tapasztalttal (lásd 1. táblázat). A leggyakoribb mellékhatások, amelyek a szildenafilfillel kezelt betegek körében jelentkeztek (≥ 1% gyakorisággal, kombinált dózis estén), és > 1%-kal gyakoribbak voltak, mint a placebo esetében: a láz, a felső légúti fertőzés (mindegyik 11,5%), a hányás (10,9%), a fokozott erectio (többek között spontán penis erectio fiú vizsgálati alanyoknál) (9,0%), a hányinger, a bronchitis (mindegyik 4,6%), a pharyngitis (4,0%), a orrfolyás (3,4%), a pneumonia és a rhinitis (mindegyik 2,9%) volt.

A rövid távú, placebo-kontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azok a vizsgálati alanyok, akik a szildenafilfil-kezelést kapták, folytatták ugyanazt az adagolási rendet, míg azokat, akik a rövid távú vizsgálatban a placebo csoport tagjai voltak, random módon állították át szildenafilfil-kezelésre.

A rövid távú és a hosszú távú vizsgálatok alatt jelentett leggyakoribb mellékhatások általában hasonlóak voltak a csupán a rövid távú vizsgálat alatt megfigyeltékhez. A szildenafilnal kezelt 229 vizsgálati alany > 10%-ánál jelentett mellékhatások (kombinált dóziscsoport, beleértve 9 beteget, akik nem folytatták hosszú távon a vizsgálatot) a következők voltak: felső légúti fertőzés (31%), fejfájás (26%), hányás (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), láz (17%), hasmenés (15%) és influenza, epistaxis (mindkettő 12%). Ezek közül a mellékhatások közül a legtöbb enyhének vagy közepesen súlyosnak minősült.

Súlyos nemkívánatos eseményt a szildenafilfil szedő 229 vizsgálati alany közül 94 (41%) esetén jelentettek. A 94 vizsgálati alany közül, akiknél súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek 14/55 (25,5%) az alacsony dózist kapó csoportban volt, 35/74 (47,3%) a közepes dózist kapó csoportban és 45/100 (45%) a magas dózist kapó csoportban volt. A leggyakoribb súlyos nemkívánatos események, melyek $\geq 1\%$ gyakorisággal fordultak elő a szildenafilfil szedő (kombinált dózisok) betegeknél a következők voltak: pneumonia (7,4%), szívelégtelenség, pulmonalis hypertonia (mindkettő 5,2%), felső légúti fertőzés (3,1%), jobb kamra elégtelenség, gastroenteritis (mindegyik 2,6%), sycopa, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonalis arteriás hypertonia (mindegyik 2,2%) mellkasi fájdalom, fogszuvasodás (mindkettő 1,7%) illetve kardiogén sokk, vírus okozta gastroenteritis, húgyúti infekció (mindkettő 1,3%).

A következő súlyos mellékhatásokat a kezeléssel összefüggőnek találták: enterocolitis, convulsio, túlérzékenység, stridor, hypoxia, neuroszenzoriális sükettség és ventricularis arrhythmia.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Önkéntesen végzett vizsgálatok során, legfeljebb 800 mg-os egyszeri adagok alkalmazását követően az alacsonyabb dózisszinteken már észleltékhez hasonló nemkívánatos hatások jelentkeztek, azonban gyakoriságuk és súlyosságuk fokozódott. 200 mg-os egyszeri adagok mellett a nemkívánatos hatások (fejfájás, kipirulás, szédülés, dyspepsia, orrdugulás és látászavar) előfordulási gyakorisága növekedett. Túlادagolás esetén a sükségletnek megfelelı, szokásos tüneti kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis várhatóan nem gyorsítja meg a szer kiürülését, mivel a szildenafil nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, és nem ürül a vizelettel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, az erectilis dysfunctio kezelésére használt szerek, ATC kód: G04B E03

Hatásmechanizmus

A szildenafil erős és szelektív inhibitora a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráznak (PDE5), ahol az, a cGMP lebontásáért felelıs. Ez az enzim a penis corpus cavernosumon kívül a tüdı érrendszerében is jelen van. Ezért a szildenafil a pulmonalis erek simaizomsejtjeiben emeli a cGMP-szintet, ami azok relaxációjához vezet. A pulmonalis arteriás hypertoniás betegeknél ez a pulmonalis erek vasodilatációjához, és kisebb mértékben a szisztémás erek vasodilatációjához vezet.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok során megállapították, hogy a szildenafil szelektíven kötődik a PDE5-höz. Jóval erősebben kötődik a PDE5-höz, mint más ismert foszfodiészterázokhoz. Szelektivitása tízszer akkora, mint a PDE6-hoz, ami a retina fototransduktíós anyagsereútjában vesz részt. 80-szor szelektívebben kötődik, mint a PDE1-hez, ill. több mint 700-szor szelektívebben, mint a PDE2, -3, -4, -7, -8, -9, -10 és -11 izoenzimhez. Kiemelendő, hogy a szildenafil 4000-szer szelektívebben kötődik a PDE5-höz, mint a szívizomzat kontraktilitásának szabályozásában részt vevő cAMP-specifikus PDE3-hoz.

A szildenafil a szisztémás vérnyomás enyhe és átmeneti csökkenését idézi elő, ami az esetek többségében klinikai hatásban nem nyilvánul meg. Napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően szisztémás hipertóniában szenvedő betegeknél a mért systolés és diastolés vérnyomásban bekövetkezett átlagos csökkenés 9,4 Hgmm illetve 9,1 Hgmm volt a kiindulási értékhez képest. Naponta háromszor 80 mg tartós adagolását követően pulmonalis arteriás hipertóniában szenvedő betegeknél a vérnyomás kisebb mértékű csökkenését figyelték meg (mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás csökkenése 2 Hgmm volt). A javasolt naponta háromszor 20 mg-os adagnál sem a systolés, sem a diastolés vérnyomásértékekben nem volt észlelhető csökkenés.

Egészséges önkénteseknél a 100 mg-ig emelt, egyszeri *per os* dózisú szildenafil nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az EKG-ra. Pulmonalis arteriás hipertóniában szenvedő betegeknél napi háromszor 80 mg tartós adagolását követően nem számoltak be klinikailag jelentős EKG-elváltozásról.

14 súlyos koszorúér-betegségben (coronary artery disease, CAD) szenvedő esetén (akiknél legalább egy coronaria több mint 70%-os stenosisa állt fenn) a szildenafil egyszeri 100 mg-os dózisa haemodinamikai hatásának vizsgálata során az átlagos nyugalmi systolés és diastolés vérnyomás az alapértékhez képest 7%-kal, illetve 6%-kal csökkent. Az átlagos pulmonalis systolés vérnyomás 9%-kal csökkent. A szildenafil perctérfogatot befolyásoló hatást nem mutatott, és nem károsította a sztenotizált koszorúerekben a vérátáramlást.

A 100 mg-os egyszeri dózis adását követően 1 óra múlva ritkán a szín-megkülönböztetés (kék/zöld színlátás) kismértékű és átmeneti zavarát mutatták ki Farnsworth-Munsell 100 színárnyalat tesztel; 2 órával a gyógyszeradag bevétele után azonban ez már nem volt észlelhető. A színlátás zavara feltehetően a retina fototransduktíós kaszkádjának működéséhez szükséges PDE6 enzim gátlásából ered. A szildenafil nem befolyásolja a látásélességet vagy a fénykontraszt-érzékelést. Egy kis betegszámú, placebo-kontrollos vizsgálatban dokumentált korai öregkori macula degenerációban szenvedő betegeknél (n=9) a szildenafil (100 mg egyszeri adagja) nem okozott lényeges változásokat a látásvizsgálatok értékeiben (látásélesség, Amsler-rács, szimulált közlekedési fények színmegkülönböztetése, Humphrey-féle látótér és fotostressz vizsgálat).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság felnőttkorú, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél

Egy randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatba 278 primer pulmonalis arteriás hypertóniás beteget, PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő beteget, valamint veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldása után kialakuló pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő beteget vontak be. A betegeket random módon a négy kezelési csoport egyikébe osztották: placebo, 20 mg szildenafil, 40 mg szildenafil vagy 80 mg szildenafil naponta háromszor. A 278 randomizált beteg közül 277 kapott legalább egy dózist a vizsgált szerből. A vizsgálati populációban 68 férfi (25%) és 209 nő (75%) volt, átlagéletkoruk 49 év volt (18-81 év), és a vizsgálat megkezdésekor a 6-perces séta-teszt során megtett járástávolságok két szélsőértéke 100 m és 450 m volt (átlag: 344 m). A vizsgálatba bevontakból 175 betegnél (63%) primer pulmonalis hypertóniát, 84-nél (30%) kötőszöveti betegséggel társult pulmonalis arteriás hypertóniát (PAH), 18-nál (7%) pedig veleszületett szívfejlődési zavar műtéti megoldásával társult pulmonalis hypertóniát diagnosztizáltak. A legtöbb beteg a WHO funkcionális beosztása szerinti II. stádiumban (107/277, 39%) vagy III. stádiumban (160/277, 58%) volt, a közepes kezdeti, 6-perces séta-teszt járástávolságuk 378, ill. 326 m volt; kevesebb beteg volt I. stádiumban (1/277, 0,4%) vagy IV. stádiumban (9/277, 3%) az alapvizitkor.

Azokat a betegeket, akiknek bal kamrai ejekciós frakciójuk <45%, vagy bal kamra megrövidülési frakciója <0,2 volt, nem vizsgálták.

A betegek a bázisterápia mellé, ami antikoaguláns, digoxin, kalciumcsatorna-blokkolók, diuretikumok vagy oxigén kombinációjából állhatott, szildenafililt (vagy placebót) kaptak. A prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása nem volt megengedett, valamint az arginin pótlás sem, mint kiegészítő kezelés. Az előzőleg eredménytelen boszentán-kezelést kapott betegeket kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatékonysági végpont a 6-perces járástávolságban a vizsgálat megkezdéséhez képest a 12. hétre bekövetkezett változás volt. A 6-perces járástávolságban mindhárom szildenafilil dóziscsoport esetén statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg a placebohoz képest. A placebóra korrigált járástávolság növekedés 45 méter ($p < 0,0001$), 46 méter ($p < 0,0001$) és 50 méter ($p < 0,0001$) volt a 20 mg-os, a 40 mg-os, illetve a 80 mg-os szildenafilil dózisok esetén. A szildenafilil dózisok között nem tapasztaltak jelentős hatékonyságbeli különbséget. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért 6-perces járástávolsága < 325 m volt, a hatásosság növekedését figyelték meg magasabb dózisoknál (a placebóra korrigált járástávolság növekedés 20 mg-os dózishoz képest 58 méter, 40 mg-os dózishoz képest 65 méter, 80 mg-os dózishoz képest 87 méter volt).

A WHO funkcionális beosztása alapján elemezve a 20 mg-os adagot kapó csoportban a 6-perces járástávolság statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg. A II. stádiumban 49 méteres ($p = 0,0007$), a III. stádiumban 45 méteres ($p = 0,0031$), placebóra korrigált növekedést figyeltek meg.

A járástávolság növekedése a kezelés 4. hetében nyilvánvalóvá vált, és ez a hatás a kezelés 8. és 12. hetében is fennmaradt. Az eredmények általában megegyezők voltak az aetiologia (elsődleges és kötőszöveti betegséggel társult PAH), WHO funkcionális beosztás, nem, rassz, földrajzi elhelyezkedés, közepes PAP és PVRI szerint meghatározott alcsoportokban.

A szildenafililt kapó betegeknél minden dózis esetén az átlagos pulmonalis arteriális nyomás (mean pulmonary arterial pressure – mPAP) és pulmonalis vasculáris rezisztencia (pulmonary vascular resistance – PVR) statisztikailag szignifikáns csökkenését észlelték a placebo kezelést kapó betegekhez képest. A placebóra korrigált kezelési hatás az mPAP tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilil dózis esetén -2,7 Hgmm ($p = 0,04$), napi háromszor 40 mg dózis esetén -3,0 Hgmm ($p = 0,01$), napi háromszor 80 mg dózis esetén -5,1 mm Hg ($p < 0,0001$) volt. A placebóra korrigált kezelési hatás a PVR tekintetében napi háromszor 20 mg-os szildenafilil dózis esetén -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), napi háromszor 40 mg dózis esetén -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$), napi háromszor 80 mg dózis esetén -320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) volt. A PVR-ben észlelt százalékos csökkenés a 20 mg, 40 mg, 80 mg szildenafilillal való kezelés 12. hetében arányosan nagyobb volt (11,2%, 12,9%, 23,3%), mint a szisztémás vasculáris rezisztencia (SVR) esetén észlelt csökkenés (7,2%, 5,9%, 14,4%). A szildenafilil mortalitásra gyakorolt hatása nem ismert.

A 12. héten a placebohoz képest (7%) a betegek nagyobb arányánál javult legalább egyvel a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium minden szildenafilil dóziscsoportban (20 mg szildenafililt kapó betegek esetén 28%, 40 mg-ot kapók esetén 36%, 80 mg-ot kapók esetén 42%). A megfelelő esélyhányadosok 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) és 5,75 ($p < 0,0001$) voltak.

Hosszú távú túlélési adatok a korábban nem kezelt populációban

A pivotális vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt, meghosszabbított vizsgálatban történő részvételre. A 3. évben a betegek 87%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Összesen 207 beteget kezeltek szildenafilillal a pivotális vizsgálatban, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább a 3. évig értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier-féle becslés az 1 éves túlélés esetén 96%, a 2 éves túlélés esetén 91%, a 3 éves túlélés esetén 82% volt. A WHO funkcionális beosztása szerint a vizsgálat megkezdésekor II. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 99%, 2 éves túlélése 91%, 3 éves túlélése 84% volt, és a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerinti III. stádiumba sorolt betegek 1 éves túlélése 94%, 2 éves túlélése 90%, 3 éves túlélése 81% volt.

Hatásosság felnőttkorú, pulmonalis arteriás hypertóniás (PAH) betegeknél (epoprosztenollal kombinációban alkalmazva):

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 267 betegen, akiknek állapotát intravénás epoprosztenollal stabilizálták. A PAH betegek között szerepeltek olyanok, akik primer pulmonalis arteriás hypertóniában (212/267, 79%) illetve PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben (55/267, 21%) szenvedtek. A legtöbb beteg a vizsgálat kezdetekor a WHO funkcionális beosztása szerinti II. (68/267, 26%) vagy III. (175/267, 66%) stádiumban volt; néhány beteg I. (3/267, 1%) vagy IV. (16/267, 6%) stádiumban; néhány beteg esetében (5/267, 2%) a WHO funkcionális beosztása szerinti stádium ismeretlen volt. Amikor intravénás epoprosztenollal való kombinációt alkalmaztak, a betegeket placebóra vagy szildenafilra randomizálták (előre rögzített titrálás szerint napi háromszor 20 mg-mal kezdve, majd a tolerabilitás függvényében napi háromszor 40 mg-ra, illetve 80 mg-ra emelve).

Az elsődleges hatásossági végpont a 6-perces sétatávolságban a 16 hétre bekövetkezett változás volt a kiindulási értékhez képest. A 6-perces sétatávolságra vonatkozóan a szildenafilnak statisztikailag szignifikáns előnye volt a placebóval szemben. Átlagosan 26 m-es placebóra korrigált sétatávolság növekedést figyeltek meg a szildenafil-kezelés javára (95%-os CI: 10,8, 41,2) ($p=0,0009$). Azon betegeknél, akiknél a kiindulási sétatávolság ≥ 325 méter volt, a terápiás hatás 38,4 méter volt a szildenafil javára, azon betegeknél pedig, akiknél a kiindulási sétatávolság < 325 méter volt, a terápiás hatás 2,3 méter volt a szildenafil javára. Primer PAH-ban szenvedő betegeknél a terápiás hatás 31,1 méter volt, szemben a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegeknél megfigyelt 7,7 méterrel. Ezen randomizációs alcsoportok közti eredménykülönbség véletlenül is jelentkezhett, figyelembe véve a minta korlátozott méretét.

A szildenafilnal kezelt betegeknél az átlagos pulmonalis arteriás nyomás statisztikailag jelentős csökkenését érték el, a placebóval kezettekkel szemben. A szildenafil kezelés javára átlagosan -3,9 Hgmm-es- placebóra korrigált terápiás hatást figyeltek meg (95%-os CI: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Az egyik másodlagos végpont a klinikai állapotrosszabbodásig eltelt idő volt, melyet a randomizációtól egy klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény (halál, tüdőtranszplantáció, bozentán-kezelés megkezdése vagy az epoprosztenol-kezelés módosítását igénylő klinikai állapotrosszabbodás) első jelentkezéséig eltelt időként határoztak meg. A szildenafil-kezelés a placebóhoz képest szignifikánsan meghosszabbította a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt ($p = 0,0074$). A placebo-csoportban 23 vizsgálati alanyánál (17,6%), a szildenafil-csoportban 8 vizsgálati alanyánál (6,0%) jelentkezett klinikai állapotrosszabbodást jelző esemény.

Hosszú távú túlélési adatok az epoprosztenol háttérvizsgálatban

Az epoprosztenolt kiegészítő terápiaként alkalmazó vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt vizsgálatba való belépésre. A harmadik évben a betegek 68%-a kapott napi háromszor 80 mg-os dózist. Az eredeti vizsgálatban összesen 134 beteget kezeltek szildenafilnal, és a hosszú távú túlélési státuszukat legalább 3 éven keresztül értékelték. Ebben a populációban a Kaplan-Meier féle becslés 1 év túlélés esetén 92%, 2 év túlélés esetén 81%, 3 év túlélés esetén 74% volt.

Hatásosság és biztonságosság PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknél (boszentánnal kombinált alkalmazáskor)

Randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 103 olyan, PAH-ban (a WHO funkcionális beosztása szerint II-es és III-as stádiumú) szenvedő klinikailag stabil állapotú beteggel, akik legalább három hónapja boszentán-kezelést kaptak. A PAH-betegek között voltak primer PAH-ban, valamint PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedők is. A betegeket placebóra vagy szildenafilra (naponta háromszor 20 mg) randomizálták, boszentán-kezeléssel (naponta kétszer 62,5–125 mg) kombinálva. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig a 6 perces járástávolságban elért változás volt. Az eredmények azt mutatják, hogy a 6 perces járástávolságot tekintve a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított átlagos változásban nincs lényeges

különbség a 20 mg szildenafil és a placebo között: 13,62 m (95%-os CI: -3,89 – 31,12) vs. 14,08 m (95%-os CI: -1,78 – 29,95), a fenti sorrendben).

Különbséget figyeltek meg a 6 perces járástávolság tekintetében a primer PAH-ban szenvedő betegek és a PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő betegek között. A primer PAH-ban szenvedő 67 betegnél a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás 26,39 m (95%-os CI: 10,70 – 42,08; szildenafil-csoport), illetve 11,84 m (95%-os CI: -8,83 – 32,52; placebo-csoport) volt. A PAH-hoz társuló kötőszöveti betegségben szenvedő 36 beteg esetében azonban a vizsgálat megkezdésétől számított átlagos változás -18,32 m (95%-os CI: -65,66 – 29,02; szildenafil-csoport) és 17,50 m (95% CI: -9,41 – 44,41) placebo-csoport) volt.

Összességében a nemkívánatos események általában hasonlóak voltak a két kezelési csoportban (szildenafil és boszentán együtt vs. szildenafil önmagában), és összhangban voltak a monoterápiában alkalmazott szildenafil ismert biztonságossági profiljával (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A mortalitásra gyakorolt hatás PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknél

A szildenafil különböző dózisainak a PAH-ban szenvedő felnőttek mortalitására gyakorolt hatását elemző vizsgálatot azt követően végezték el, hogy a gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálat hosszú távú kiterjesztése során a szildenafil nagy dózisban – a testtömeg alapján – a naponta háromszor szedő gyermekgyógyászati betegek esetében fokozott halálozási kockázatot figyeltek meg az alacsonyabb dózist szedőkhöz képest (lásd alább: Gyermekek és serdülők – Pulmonalis artériás hipertonia – A hosszú távú kiterjesztés adatai).

A vizsgálat egy randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálat volt, amelyet 385, PAH-ban szenvedő felnőtt bevonásával végeztek. A betegeket random módon, 1:1:1 arányban az alábbi 3 adagolási csoportba osztották (napi háromszor 5 mg (az ajánlott dózis negyede), napi háromszor 20 mg (ajánlott dózis) és 80 mg (az ajánlott dózis négyszerese)). Összességében a betegek többsége (83,4%) még nem kapott korábban PAH-kezelést. A legtöbb betegnél (71,7%) a PAH etiológiája idiopathiás volt. A leggyakoribb WHO funkcionális beosztás a III. stádium volt (a betegek 57,7%-a). Mindhárom kezelési csoport jól kiegyensúlyozott volt a PAH-kezelés és a PAH etiológiája, valamint a WHO funkcionális osztályok kategóriái tekintetében.

A mortalitási ráta 26,4% (n = 34) a naponta háromszor 5 mg dózissal kezeltek esetében, 19,5% (n = 25) a naponta háromszor 20 mg-os dózis esetében és 14,8% (n = 19) a naponta háromszor 80 mg-os dózis esetében.

Gyermekek és serdülők

Pulmonalis artériás hipertonia

Egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos, parallel csoportos, különböző dózistartományokban végzett dózis-válasz vizsgálatban összesen 234, 1-17 éves beteget kezeltek. A betegek (38% fiú és 62% lány) testtömege ≥ 8 kg volt, és primer pulmonalis hypertóniában (PPH) [33%] vagy a veleszületett szívbetegséghez társult másodlagos PAH-ban [szisztémás-pulmonalis shunt 37%, műtéti korrekció 30%] szenvedtek. Ebben a vizsgálatban a 234 betegből 63 (27%) 7 évesnél fiatalabb (alacsony szildenafil dózis = 2; közepes dózis = 17; magas dózis = 28; placebo = 16), 171 pedig (73%) 7 éves vagy annál idősebb volt (alacsony szildenafil dózis = 40; közepes dózis = 38; valamint magas dózis = 49; placebo = 44). A legtöbb beteg a vizsgálat megkezdésekor a WHO funkcionális beosztása szerint I. (75/234, 32%) vagy II. stádiumú (120/234, 51%) volt. Kevesebb beteg volt III. (35/234, 15%) vagy IV. stádiumú (1/234, 04%) . Néhány (3/234, 1,3%) betegnél a WHO funkcionális beosztás nem volt ismert.

A betegek korábban nem kaptak specifikus PAH kezelést, és a vizsgálatban nem volt megengedett prosztaciklin, prosztaciklin-analógok és endotelin-receptor antagonisták alkalmazása, továbbá nem adhattak a kezeléshez arginint, nitrátokat, alfa-blokkolókat és erős CYP450 3A4-gátlókat.

A vizsgálat elsődleges célja a 16-hetes krónikus per os szildenafil-kezelés hatásosságának értékelése volt gyermekgyógyászati betegeknek a terheléses kapacitás növelésének érdekében, melyet a Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) teszttel mérték azoknál a betegeknek, akik fejlettségükből adódóan képesek elvégezni ezt a tesztet (n=115). A másodlagos végpontba a haemodinamikai paraméterek és a tünetek értékelése, a WHO funkcionális beosztás, a háttérkezelés változása és az életminőség mérése tartozott.

A betegeket három sildenafil kezelési csoportba osztották (alacsony [10 mg], közepes [10-40 mg] vagy magas dózisú [20-80 mg] sildenafil kezelési séma alapján, melyet naponta háromszor adtak), vagy placebo-t kaptak. A csoporton belül a ténylegesen alkalmazott dózisok a testtömegtől függtek (lásd 4.8 pont). A vizsgálat megkezdésekor szupportív gyógyszeres kezelést (antikoagulánsok, digoxin, kalciumcsatorna blokkolók, diuretikumok és/vagy oxigén) kapott betegek aránya hasonló volt a kombinált sildenafil- (47,7%) és placebo-csoportban (41,7%).

Az elsődleges végpont a vizsgálat megkezdésétől 16. hétig CPET-teszttel mért, a csúcs VO_2 -ben a kombinált dózisú csoportokban bekövetkezett, placebo-ra korrigált százalékos változás volt (lásd 2. táblázat). A 234 betegből 106-ot (45%) lehetett CPET-teszttel értékelni, ezek azok a 7 éves vagy annál idősebb betegek voltak, akik fejlettségükből adódóan képesek voltak a teszt elvégzésére. A < 7 éves betegek (sildenafil kombinált dózis = 47; placebo = 16) csak a másodlagos végpont szerinti értékelésre voltak alkalmasak. A vizsgálat megkezdésekor átlagos felhasznált oxigén (VO_2) csúcsértékek összehasonlíthatóak voltak a sildenafil kezelési csoportok között (17,37-18,03 ml/ttkg/min), és kissé magasabbak voltak a placebo-csoportban (20,02 ml/ttkg/min). A fő elemzés (kombinált dózisú csoportok vs. placebo) eredményei nem voltak statisztikailag szignifikánsak ($p = 0,056$) (lásd 2. táblázat). A becsült különbség a közepes sildenafil dózis és a placebo között 11,33% volt (95%-os CI: 1,72-20,94) (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A VO_2 csúcsértékben bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított, placebo-ra korrigált %-os változás a hatóanyaggal kezelt csoportban

Kezelési csoport	Becsült különbség	95%-os konfidencia intervallum
Alacsony dózis (n = 24)	3,81	-6,11; 13,73
Közepes dózis (n = 26)	11,33	1,72; 20,94
Magas dózis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Kombinált dózisú csoportok (n = 77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

n = 29 a placebo-csoportban

A becslések kovariancia analízisen alapulnak a vizsgálat megkezdésekor VO_2 , etiológia és testtömegcsoport variánsok alapján módosítva

Dózisfüggő javulást figyeltek meg a pulmonalis vascularis rezisztencia indexben (PVRI) és átlagos pulmonalis arteriális nyomásban (mean pulmonary arterial pressure – mPAP). A közepes dózisú sildenafil-csoport 18%-os (95%-os CI: 2%-32%), a magas dózisú sildenafil-csoport 27%-os (95%-os CI: 14%-39%) csökkenést mutatott a PVRI-ben a placebohoz képest, míg az alacsony dózisú sildenafil-csoportban nem mutatott jelentős eltérést a placebo-csoportéhoz képest (2% különbség). A placeboval összehasonlítva a közepes dózisú sildenafil-csoport -3,5 Hgmm (95%-os CI: -8,9%; 1,9) változást jelzett az mPAP-értékben a kiinduláshoz képest, a magas dózisú pedig -7,3 Hgmm-t (95%-os CI: -12,4, -2,1), míg az alacsony dózisú csoport csak kis különbséget mutatott a placebohoz képest (1,6 Hgmm-es különbség). A cardialis index placebohoz viszonyított javulását figyelték meg mindhárom sildenafil-csoportban, az alacsony dóziscsoportban 10%-os, a közepes dóziscsoportban 4%-os, a magas dóziscsoportban pedig 15% javulás volt megfigyelhető.

A funkcionális beosztásban csak a magas dózisú szildenafil-csoportban lévő betegeknek volt megfigyelhető, a placebohoz viszonyított jelentős változás. Az esélyhányados a placebohoz hasonlítva az alacsony dózisú szildenafil-csoportban 0,6 (95%-os CI: 0,18; 2,01), a közepes dóziscsoportban 2,25 (95%-os CI: 0,75; 6,69), míg a magas dóziscsoportban 4,52 (95%-os CI: 1,56; 13,10) volt.

A hosszú távú kiterjesztés adatai

A rövid távú, placebo-kontrollos vizsgálatban kezelt 234 gyermekgyógyászati beteg közül 220 vett részt a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. Azokat a vizsgálati alanyokat, akik a rövid távú vizsgálat placebo-csoportjában voltak, random módon állították át szildenafil-kezelésre; a ≤ 20 kg testtömegű betegeket a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1 arányban), míg a > 20 kg testtömegű betegeket az alacsony, a közepes vagy a magas dózisú csoportba léptették be (1:1:1 arányban). A szildenafil-kezelésben részesülő összesen 229 vizsgálati alany közül 55 került az alacsony, 74 a közepes, 100 pedig a magas dózisú csoportba. A rövid távú és a hosszú távú vizsgálat alatt a teljes kezelési időtartam a kettős-vak szakasz kezdetétől kezdve az egyes alanyoknál 3 és 3129 nap között volt. Szildenafil-kezelési csoportonként a szildenafil-kezelés időtartamának mediánértéke 1696 nap volt (kivéve azt az 5 vizsgálati alanyt, akik placebót kaptak a kettős-vak szakaszban, és nem kaptak kezelést a hosszú távú vizsgálatban).

A túlélés Kaplan-Meier féle becslése a 3. évben azoknál a betegeknek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor a testtömege > 20 kg volt, az alacsony dóziscsoportban 94%, a közepes dóziscsoportban 93%, a magas dóziscsoportban pedig 85% volt. Azoknál a betegeknek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor mért testtömege ≤ 20 kg volt, a túlélés becslése a közepes dóziscsoportban 94%, a magas dóziscsoportban 93% volt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A vizsgálat elvégzésének ideje alatt, összesen 42 halálesetet jelentettek, amelyek kezelés során vagy a túlélés kezelés utáni követése részeként kerültek bejelentésre. 37 haláleset azt megelőzően történt, hogy a dózis alacsonyabbra titrálásáról döntött volna az adatokat monitorozó tanács, a szildenafil dózisemelés esetén megfigyelt aránytalan mortalitásra alapozva. A 37 haláleset a következő arányban (%) fordult elő: 5/55 (9,1%) a szildenafil alacsony dózisban szedő betegcsoportban, 10/74 (13,5%) a szildenafil közepes dózisban szedő betegcsoportban és 22/100 (22%) a szildenafil magas dózisban szedő betegcsoportban. További 5 halálesetet jelentettek utólagosan. A halálesetek oka összefüggött a pulmonalis arteriális hypertóniával. Pulmonalis arteriális hypertóniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek a javasoltnál magasabb dózisokat nem szabad alkalmazni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A VO_2 csúcserőértéket a placebo-kontrollos vizsgálat megkezdését követő egy év múlva értékelték. Azok a szildenafil-felkezelésű betegek (59/114; 52%), akik fejlettségükből adódóan képesek voltak elvégezni a CPET-tesztet, nem mutattak a VO_2 csúcserőértékben bekövetkező, a szildenafil-kezelés megkezdéséhez viszonyított semmiféle csökkenést. Hasonlóan, a szildenafil-felkezelésű 229 betegből 191-nek (83%) az egy éves felmérés szerint nem változott vagy javult a WHO szerinti funkcionális beosztása.

Perzisztáló pulmonalis hypertonia újszülötteknél

59 újszülött részvételével randomizált, kettős vak, kétkaros, párhuzamos csoportos, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek; az újszülöttek perzisztens pulmonalis hypertóniával (PPHN) vagy hypoxiás légzéselégtelenséggel (HRF) és PPHN kockázatával rendelkeztek > 15 és < 60 közötti oxigenizációs index (OI) mellett. Az elsődleges célkitűzés az iv. szildenafil hatásosságának és biztonságosságának felmérése volt inhalációs nitrogén-monoxid (iNO) mellett alkalmazva, az önmagában alkalmazott iNO-val összehasonlítva.

Az együttes elsődleges végpontok a kezelési sikertelenség aránya, ami a PPHN-t célzó további kezelés szükségességét, az extrakorporális membránoxigenizáció (ECMO) szükségességét vagy a vizsgálat alatti halált jelentette; valamint az iNO-kezelésen lévő időtartam voltak az iv. vizsgálati készítmény megkezdését követően azoknál a betegeknek, akiknél nem volt sikertelen a kezelés. A kezelési sikertelenség aránya statisztikailag nem különbözött a két kezelési csoport között (27,6% az iNO + iv. szildenafil-, illetve 20,0% az iNO + placebo-csoportban). A nem sikertelenül kezelt betegeknek az iNO-kezelés átlagos időtartama az iv. vizsgálati készítmény adásának megkezdésétől

kezdvé azonos volt a két kezelési csoportban, körülbelül 4,1 nap volt.

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket az iNO + iv. szildenafil-csoportban 22 (75,9%) és 7 (24,1%), illetve az iNO + placebocsoportban 19 (63,3%) és 2 (6,7%) alanyán jelentettek. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események a hypotensio (8 [27,6%] alanyánál), hypokalaemia (7 [24,1%] alanyánál), anaemia és gyógyszermegvonási szindróma (egyenként 4 [13,8%] alanyánál) és bradycardia (3 [10,3%] alanyánál) voltak az iNO + iv. szildenafil-csoportban, illetve pneumothorax (4 [13,3%] alanyánál), anaemia, oedema, hyperbilirubinaemia, emelkedett C-reaktív protein és hypotensio (egyenként 3 [10,0%] alanyánál) voltak az iNO + placebocsoportban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A sildenafil gyorsan felszívódik. A gyógyszert éhgyomorra, szájon át adva 30-120 percen (közéérték: 60 perc) belül kialakul a maximális plazmaszint. Az abszolút orális biohasznosulás átlagértéke 41% (25-63%). A sildenafil napi háromszori orális adását követően a 20-40 mg-os dózistartományban dózisfüggően változik az AUC és C_{max} értéke. Napi háromszor 80 mg orális alkalmazását követően a sildenafil plazmaszintjének a dózisfüggőnél nagyobb növekedését figyelték meg. Pulmonalis arteriás hypertóniás betegeknél az orális biohasznosulás a sildenafil esetében 80 mg napi háromszori adásakor átlagosan 43%-kal (90% CI: 27%-60%) magasabb volt az alacsonyabb dózisokkal összehasonlítva.

A sildenafilt étkezés közben bevéve csökken a felszívódás üteme; átlagosan 60 perccel nő a T_{max} és átlagosan 29%-kal csökken a C_{max} értéke, azonban a mértéke nem változott jelentősen (AUC 11%-kal csökkent).

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a sildenafil átlagos eloszlási térfogata (V_{ss}) 105 liter, amely szöveti eloszlásra utal. A sildenafil átlagos maximális össz-plazmakoncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban, 3x20 mg-os adag szájon át történő adását követően kb. 113 ng/ml. A sildenafilnak és vérben keringő legjelentősebb, N-dezmetil metabolitjának mintegy 96%-a kötődik plazmafehérjékhez. A fehérjekötődés mértéke független a gyógyszer összkoncentrációtól.

Biotranszformáció

A sildenafilt elsősorban a máj mikroszomális enzimrendszerének CYP3A4- (fő út), kisebb mértékben a CYP2C9 (mellék út) izoenzimei metabolizálják. A sildenafil legjelentősebb keringő metabolitja N-demetilációval keletkezik. Ezen metabolit foszfodieszteráz-szelektivitási profilja hasonló a sildenafiléhoz, a PDE5-höz való in vitro affinitása pedig annak kb. 50%-a. Az N-dezmetil metabolit tovább bomlik, terminális felezési ideje kb. 4 óra. Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél az N-dezmetil metabolit plazmakoncentrációja napi 3x20 mg-os dózisban történő adagolás esetén a sildenafilénak mintegy 72%-a (ami azt jelenti, hogy ez a felelős a sildenafil farmakológiai hatásának 36%-áért). A hatékonyságra gyakorolt következményes hatása ismeretlen.

Elimináció

A sildenafil teljes-test clearance-e 41 liter/óra; amely 3-5 órás terminális felezési időnek felel meg. A szájon át vagy intravénásan adott sildenafil metabolitok alakjában, elsősorban a széklettel (az orálisan alkalmazott dózis kb. 80%-a), kisebb mértékben (az orálisan alkalmazott dózis kb. 13%-a) a vizelettel ürül.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban

Időskorúak

Idős (65 éves vagy idősebb), egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a szildenafil clearance-ének csökkenését észlelték, mely a szildenafil és annak aktív N-dezmetil metabolitja plazmakoncentrációinak kb. 90%-os emelkedését okozta a fiatal (18-45 éves) egészséges önkéntesekben mértékéhez képest. A plazmafehérje kötődés korral összefüggő különbségei miatt a szabad sildenafil koncentráció következményes emelkedése kb. 40% volt.

Veseelégtelenség

Enyhe, ill. közepesen súlyos (kreatinin-clearance 30-80 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő önkénteseken végzett vizsgálatok során az egyszeri, 50 mg-os adagban, orálisan alkalmazott sildenafil farmakokinetikai jellemzői nem módosultak. Súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő önkénteseknél csökkent a sildenafil clearance értéke, mely a hasonló korú, nem vesebeteg önkéntesekhez képest átlagosan 100%-kal és 88%-kal nagyobb koncentráció-idő görbe alatti területet (AUC), ill. C_{max} értéket eredményezett. Ráadásul az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen, 200%-kal, illetve 79%-kal emelkedtek súlyos veseelégtelenségben, összehasonlítva normális vesefunkciójú önkéntesekkel.

Májelégtelenség

Enyhe-, ill. közepsúlyos májcirrhosisban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő önkénteseken a sildenafil clearance csökkenését észlelték, ennek következtében a hasonló korú, nem májbeteg önkéntesekhez képest nőtt (85%-kal) a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC), ill. a C_{max} értéke (47%-kal). Továbbá az N-dezmetil metabolit AUC és C_{max} értékei jelentősen növekedtek, 154%-kal ill. 87%-kal cirrhotikus betegeknél összehasonlítva egészséges májműködésű egyénekkel. Súlyosan károsodott májfunkciójú betegek esetében a sildenafil farmakokinetikai jellemzőit nem tanulmányozták.

Populációs farmakokinetikai tulajdonságok

Pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknél a vizsgált, naponta háromszor 20-80 mg-os dózistartományban az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk 20-50%-kal magasabbak voltak, mint az egészséges önkéntesek esetén. A C_{min} kétszerese volt az egészséges önkénteseknél mért értéknek. Mindkét eredmény arra utal, hogy pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegek esetében alacsonyabb a sildenafil clearance és/vagy magasabb az orális biohasznosulás, mint egészséges önkénteseknél.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati vizsgálatokba bevont betegek farmakokinetikai profiljának elemzése azt mutatta, hogy gyermekeknél a testtömeg jó előrejelzője a gyógyszer-expozíciónak. A sildenafil plazmakoncentrációs felezési idejét 4,2-4,4 órára becsülték 10-70 kg testtömeg esetén, és nem mutatott semmilyen klinikailag releváns eltérést. A C_{max} -értéket egyszeri per os adagolt 20 mg-os sildenafil dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 49 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 104 ng/ml-re és 10 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A C_{max} -értéket egyszeri per os adagolt 10 mg-os sildenafil dózis után 70 kg testtömegű betegeknél 24 ng/ml-re, 20 kg testtömegű betegeknél 53 ng/ml-re és 85 kg testtömegű betegeknél 165 ng/ml-re becsülték. A T_{max} -értéket körülbelül 1 órára becsülték, és csaknem független volt a testtömegtől.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási, reprodukciós és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai

jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Pre-és postnatalisan 60 mg/kg szildenafilfillal kezelt patkány utódokban az első napon csökkent születési számot és csökkent születési súlyt, valamint csökkent 4 napos túlélést figyeltek meg a várható napi háromszori 20 mg sildenafil humán adagjainak kb. 50-szeresénél. A nem klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatások a legmagasabb humán klinikai adagokhoz képest kellően magas dózisoknál jelentkeztek, ami miatt ezek a hatások a klinikai gyakorlatban csak kis mértékben relevánsak.

Állatoknál klinikailag releváns expozícióknál nem voltak olyan mellékhatások, melyeket ne tapasztaltak volna klinikai vizsgálatokban, és amelyek a klinikai alkalmazás során valószínűsíthetően relevanciával bírnának.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (PH 102)
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát.

Filmbevonat

Hipromellóz (6 mPa·s)
Titán-dioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A gyógyszer tárolására vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

90 vagy 300 filmtabletta PVC/alumínium buboréksomagolásban.
90 × 1 filmtabletta adagonként perforált PVC/alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény használatával kapcsolatos óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. szeptember 15
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mysildecard 20 mg filmtabletta
szildenafil

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

20 mg szildenafil (citrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

90 filmtabletta

300 filmtabletta

90 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Mysildecard 20 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mysildecard 20 mg **film**tabletta
szildenafil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatis Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Mysildecard 20 mg filmtabletta szildenafil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mysildecard és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mysildecard szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mysildecardot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mysildecardot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mysildecard és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mysildecard sildenafil nevű hatóanyagot tartalmaz, ami az úgynevezett 5. típusú foszfodiészteráz- (PDE5) gátlók gyógyszer családjának tagja.

A Mysildecard a tüdő ereinek tágításával csökkenti a vérnyomást a tüdőben. A Mysildecard a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomásban (pulmonális arteriális hipertónia) szenvedő felnőttek, valamint 1-17 éves gyermekek és serdülők kezelésére szolgáló gyógyszer.

2. Tudnivalók a Mysildecard szedése előtt

Ne szedje a Mysildecardot:

- ha Ön allergiás a sildenafilre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön nitrát-származékot vagy nitrogén-monoxid-képző gyógyszert, pl. amid-nitritet szed. Ezen gyógyszereket gyakran alkalmazzák a mellkasi fájdalom (angina pectoris) enyhítésére. A Mysildecard nagymértékben fokozhatja ezen gyógyszerek hatását. Közölje orvosával, ha Ön ilyen gyógyszereket szed. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- ha Ön riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériális hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE5 gátlók, mint a sildenafil, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.
- ha nemrég szélütése, szívroham volt, illetve ha súlyos májbetegsége, vagy nagyon alacsony vérnyomása van (<90/50 Hgmm).

- ha gombás fertőzések kezelésére ketokonazolt vagy itrakonazolt, vagy ritonavirt (HIV fertőzésre) tartalmazó gyógyszert szed.
- ha valaha előfordult Önnél olyan, a szemben található ideg vérkeringési zavara miatt fellépő látásvesztés, amit nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátiának neveznek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mysildecard szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha :

- betegsége nem a tüdőartériák, hanem a tüdővénák elzáródása, illetve szűkülete miatt alakult ki.
- Önnél súlyos szívbetegsége van.
- a szívében lévő, a vért kipumpáló kamrák betegek.
- tüdőereiben magas a vérnyomása.
- nyugalmi állapotban alacsony a vérnyomása.
- nagy mennyiségű folyadékot veszít a szervezete (kiszáradás), ami olyankor alakulhat ki, ha sokat izzad vagy nem iszik elegendő folyadékot. Ez bekövetkezhet olyankor, amikor lázzal, hányással vagy hasmenéssel járó betegsége van.
- Önnél ritkán előforduló örökletes szembetegsége van (retinitisz pigmentóza).
- vörösvértest-rendellenességben (sarlósejtes vérszegénység), a fehérvérsejtek rosszindulatú daganatában (leukémia), a csontvelő rákos folyamatában (mielóma multiplex) szenved, vagy ha bármilyen, a hímveszőjét érintő betegsége vagy alakbeli rendellenessége van.
- Ön jelenleg gyomorfekélyben vagy vérzékenységben (pl. hemofiliában) szenved, vagy orrvérzéssel kapcsolatos problémái vannak.
- ha merevedési zavar kezelésére való gyógyszert szed.

Amikor férfiak merevedési zavarának kezelésére alkalmazzák, akkor a PDE5-gátlókkal, köztük a szildenafilnal kapcsolatban is nem ismert gyakorisággal az alábbi, a látást érintő mellékhatásokról számoltak be: az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, hirtelen kialakuló, átmeneti jellegű vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés.

Ha látása hirtelen romlik vagy látásvesztést tapasztal, **hagyja abba a Mysildecard szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához** (lásd még 4. pont).

Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően elhúzódó és időnként fájdalmas merevedésről számoltak be. Ha 4 óránál hosszabb ideig fennálló folyamatos merevedése van, **hagyja abba a Mysildecard szedését, és azonnal keresse fel a kezelőorvosát** (lásd még 4. pont).

Különleges szempontok a vese- vagy májbetegségek kezelésekor

Közölje kezelőorvosával, ha Ön vese- vagy májbeteg, mivel a gyógyszeradag módosítása szükségessé válhat.

Gyermekek

Mysildecard nem adható 1 éves kor alatti gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Mysildecard

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Nitrátokat vagy nitrogén-monoxid képzőket tartalmazó gyógyszerek, például az amid-nitrát ("popperek"). Ezeket a gyógyszereket gyakran adják az angina pectorisz vagy mellkasi fájdalom enyhítésére (lásd 2. pont Tudnivalók a Mysildecard szedése előtt).
- Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Ön már szed riociguátot (lásd a 2. pontot).
- A tüdőben kialakult magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. boszentán, iloproszt).

- Orbáncfű (növényi eredetű), rifampicin (bakteriális fertőzés kezelésére használják), karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál (többek között epilepszia kezelésére) tartalmú gyógyszerek.
- A véralvadás gátlására szolgáló gyógyszerek (pl. warfarin), bár ezek nem okoznak semmilyen mellékhatást..
- Eritromicin, klaritromicin, telitromicin (melyek bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok), szakvinavir (HIV fertőzésre) vagy nefazodon (depresszió kezelésére) tartalmú gyógyszerek, mivel a gyógyszeradagjának módosítása szükségessé válhat.
- Alfa-blokkoló gyógyszer (pl. doxazosin) szed magas vérnyomás vagy prosztata problémák kezelésére, mivel a két gyógyszer kombinációja olyan tüneteket okozhat, amelyek vérnyomáscsökkenést eredményezhetnek (pl. szédülés, zavartság).
- Szakubitril/valzartán tartalmú gyógyszerek, amelyek szívelégtelenség kezelésére szolgálnak.

A Mysildecard egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg Mysildecard-kezelés alatt áll, ne fogyasszon grépfrút levét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne alkalmazza terhesség idején, csak ha feltétlenül szükséges.

A Mysildecard nem adható fogamzóképes nőknek, csak akkor, ha megfelelő fogamzásgátló módszereket alkalmaznak.

A Mysildecard nagyon kis mértékben jut át az anyatejbe, és nem várható, hogy károsodást okoz a csecsemőnél.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mysildecard szédülést és látászavarokat okozhat. Tisztában kell lennie azzal, hogy milyen hatással van Önre a készítmény, mielőtt gépjárművet vezetne, vagy gépet kezelne.

A Mysildecard nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni a Mysildecardot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőtteknek a készítmény szokásos adagja: 20 mg naponta háromszor (6-8 óránként alkalmazva) étellel vagy a nélkül bevéve.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

1-17 éves gyermekek és serdülők esetében a javasolt adag 20 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 10 mg, vagy 20 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára naponta háromszor 20 mg, étellel vagy anélkül bevéve. Magasabb dózisokat gyermekeknél nem szabad alkalmazni.

Ez a gyógyszer csak a napi háromszor 20 mg adása esetén alkalmazható. Más gyógyszerformák alkalmasabbak lehetnek a beadásra az olyan betegeknél, akiknek a testtömege ≤ 20 kg, és más, fiatalabb betegeknél, akik nem tudják lenyelni a tablettát.

Ha az előírtnál több Mysildecardot vett be

Ne vegyen be több gyógyszert annál, mint amennyit az orvos előírt Önnek.

Amennyiben az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal forduljon orvosához. Az előírtnál több Mysildecard bevétele fokozhatja az ismert mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha elfelejtette bevenni a Mysildecardot

Ha elfelejtette bevenni a Mysildecardot, vegye be, amint eszébe jut, majd folytassa a gyógyszer szedését a megszokott időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Mysildecard szedését

Tünetei rosszabbodhatnak, ha a Mysildecard-kezelést hirtelen hagyja abba. Csak orvosa tanácsára hagyja abba a Mysildecard szedését. Orvosa tanácsolhatja, hogy csökkentse az adagot néhány nappal azelőtt, hogy teljesen abbahagyja annak szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, abba kell hagynia a Mysildecard szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd még 2. pont):

- ha hirtelen kialakuló látáscsökkenést vagy látásvesztést észlel (a gyakoriság nem ismert).
- ha 4 óránál tovább tartó folyamatos merevedése van. Férfiaknál a szildenafil bevitelét követően tartós, és néha fájdalmas merevedésről számoltak be (a gyakoriság nem ismert).

Felnőttek

Klinikai vizsgálatokban nagyon gyakran jelentett (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet) mellékhatások a fejfájás, arc kipirulás, emésztési panaszok, hasmenés és fájdalom a karokban vagy lábakban.

Egyéb gyakran jelentett (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: bóralatti fertőzések, influenza-szerű tünetek, gyulladás az orrmelléküregekben, a vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység), folyadékviszatarlás, alvászavarok, szorongás, migrén, remegés, zsibbadásszerű érzés, égő érzés, csökkent tapintás érzékelés, szemfenék bevérzés, látászavarok, homályos látás, fényérzékenység, színlátás zavarai, szemirritáció, szem vérbősége/vörös szem, forgó jellegű szédülés, hörghurut, orrvérzés, orrfolyás, köhögés, orrdugulás, gyomorhurut, gyomor-bél hurut, gyomorfégés, aranyér, haspuffadás, szájszárazság, hajhullás, bőrvörösség, éjszakai izzadás, izomfájdalom, hátfájás és testhőmérséklet növekedés.

Nem gyakran jelentett (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatások között szerepelt: látásélesség-csökkenés, kettőslátás, szokatlan érzés a szemben, hímvesszővérzés, vér a kilövellt ondóban és/vagy a vizeletben és férfiaknál emlőmegnagyobbodás.

Bőrkiütésről és hirtelen halláscsökkenésről vagy sükettség kialakulásáról és vérnyomáscsökkenésről szintén beszámoltak, ezek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Gyermekek és serdülők

A következő súlyos nemkívánatos eseményeket gyakran jelentették (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): tüdőgyulladás, szívégtelenség, jobb szívfél elégtelenség, szív eredetű sokk, magas vérnyomás a tüdőben, mellkasi fájdalom, ájulás, légúti fertőzés, hörghurut, vírusos gyomor- vagy bélfertőzés, húgyúti fertőzés és fogszuvasodás.

A következő, a kezeléssel összefüggő, súlyos nemkívánatos eseményeket nem gyakran jelentették (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): allergiás reakció (például bőrkirütés, az arc az ajak és a nyelv duzzanata, sípoló légzés, nehézlégzés és nyelési nehézség), görcsroham, szívritmuszavar, halláskárosodás, légszomj, az emésztőrendszer gyulladása, sípoló légzés elzárt légutak miatt.

Nagyon gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) a fejfájás, hányás, torokgyulladás, láz, hasmenés, influenza és orrvérzés volt.

Gyakran jelentett mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) a hányinger, fokozott merevedés, tüdőgyulladás és orrfolyás volt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mysildecardot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer tárolására vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mysildecard?

- A készítmény hatóanyaga a szildenafil. Egy tabletta 20 mg szildenafil-t tartalmaz (citrát formájában).
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (PH 102), kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes), kroszkarmellóz-nátrium (lásd 2. pont A Mysildecard nátriumot tartalmaz) és magnézium-sztearát.
Filmbevonat: hipromellóz (6 mPa·s), titán-dioxid (E 171), triacetin.

Milyen a Mysildecard külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mysildecard filmtabletta fehér és kerek alakú. A tabletta egyik oldalán M, a másik oldalán SL 20 felirat látható. Dobozonként 90 darab, 300 darab, illetve (90 × 1) darab tablettát tartalmaz buboréksomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

UAB GL Pharma Vilnius
Tel: +370 5 261 0705

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viartis Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas LTD
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Aurobindo Pharma Romania SRL
Tel: 004021 361 1011

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.