

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Mysildecard 20 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg síldenafíl (sem sítrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 6,5 mm í þvermál), merkt með M á annarri hliðinni og SL fyrir ofan 20 á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Fullorðnir

Til að bæta áreynslugetu hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem er samkvæmt flokkun WHO af flokki II og III. Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (primary pulmonary hypertension) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóma.

#### Börn

Til meðferðar hjá börnum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting. Sýnt hefur verið fram á árangur hvað varðar áreynslugetu eða blóðflæði til lungna hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við meðfædda hjartagalla (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaslagæðaháþrýstings. Ef klínísk merki versnunar koma fram þrátt fyrir Mysildecard meðferð á að hugleiða önnur meðferðarúrræði.

#### Skammtar

#### Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Læknar ættu að ráðleggja sjúklingum sem gleyma að taka Mysildecard að taka skammt eins fljótt og mögulegt er og halda síðan áfram með venjulegan skammt. Sjúklingar ættu ekki að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist að taka.

#### Börn (1 til 17 ára)

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga á aldrinum 1 til 17 ára ef líkamsþyngd er  $\leq 20$  kg er 10 mg þrisvar á dag, en ef líkamsþyngd er  $> 20$  kg er hann 20 mg þrisvar á dag. Ekki á að gefa börnum og

unglingum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1). Þegar gefa á yngri sjúklingum 10 mg þrisvar á dag á ekki að nota 20 mg töflur. Önnur lyfjaform eru fánleg fyrir lyfjagjöf handa sjúklingum  $\leq 20$  kg og fyrir aðra unga sjúklinga sem geta ekki gleypst töflur.

#### Sjúklingar sem nota önnur lyf

Almennt á eingöngu að breyta skömmtum að undangengnu nákvæmu mati á kostum umfram áhættu. Við gjöf síldenafíls hjá sjúklingum sem þegar taka CYP3A4 hemla svo sem erýtrómýsín eða sakvínavír skal íhuga hvort minnka eigi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring. Mælt er með að minnka skammta í 20 mg einu sinni á sólarhring ef síldenafíl er gefið samtímis kröftugri CYP3A4 hemlum eins og klaritrómýcín, telitrómýcín og nefazodóni. Sjá kafla 4.3 varðandi notkun síldenafíls samtímis öflugustu CYP3A4 hemlum. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum síldenafíls ef það er gefið samtímis CYP3A4 hvötum (sjá kafla 4.5).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum. Klínískur árangur metinn eftir 6 mínútna göngupróf getur verið minni hjá öldruðum.

##### *Skert nýrnastarfsemi:*

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $<30$  ml/mín.). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta upphafsskömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Ef meðferðin þolist ekki vel þarf að meta kosti umfram áhættu og hugleiða hvort minnka þurfi skammta í 20 mg tvisvar á sólarhring.

Ekki á að gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) síldenafíl (sjá kafla 4.3).

##### *Börn (yngri en 1 árs og nýburar)*

Ekki skal nota síldenafíl utan samþykktar ábendinga lyfsins hjá nýburum með viðverandi nýburalungnaháþrýsting þar sem áhættan vegur þyngra en ávinningurinn (sjá kafla 5.1). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun síldenafíls við öðrum sjúkdómum hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Þegar meðferð er hætt

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki sé samhengi milli endurkomu lungnaslagæðaháþrýstings og þess að síldenafíl meðferð er hætt skyndilega. Til að komast hjá hugsanlegri skyndilegri versnun þegar meðferð er hætt er mælt með því að minnka skammta smám saman. Mælt er með auknu eftirliti á þessu tímabili.

#### Lyfjagjöf

Mysildecard er eingöngu til inntöku. Töflurnar skal taka með u.þ.b. 6 til 8 klukkustunda millibili, með eða án matar.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) eða hvers konar nítrata vegna lágþrýstingsáhrifa nítrata (sjá kafla 5.1).

Ekki má gefa PDE5 hemla að meðtöldu síldenafíli samhliða guanylatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Samtímis notkun kröftugustu CYP3A4 hemlanna (t.d. ketakónazól, ítrakonazól, rítrónavír) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki (sjá kafla 4.4).

Öryggi síldenafíls hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota lyfið:

- Sjúklingar með alvarlega lifrabilun,
- Nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep,
- Sjúklingar með alvarlegan lágþrýsting (blóðþrýstingur <90/50 mmHg) í byrjun.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun síldenafíls hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlegan lungnaslagæðaháþrýsting (starfhæfnisflokkur IV). Ef klínísk einkenni versna á að hugleiða meðferðir sem mælt er með þegar sjúkdómurinn er kominn á hátt stig (t.d. epoprostenol) (sjá kafla 4.2). Kostir síldenafíls meðferðar umfram áhættu (benefit-risk balance) hafa ekki verið metnir hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem talinn er vera í WHO starfhæfnisflokki I.

Rannsóknir á síldenafíli hafa verið gerðar hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, tengdan bandvefssjúkdómum og tengdan meðfæddum hjartagöllum (sjá kafla 5.1). Ekki er mælt með notkun síldenafíls við aðrar gerðir lungnaslagæðaháþrýstings.

Langtímaframhaldsrannsókn á börnum og unglingum sýndi fram á aukningu dauðsfalla hjá sjúklingum sem gefnir voru stærri skammtar en ráðlagðir voru. Þess vegna ætti ekki að gefa börnum og unglingum með lungnaslagæðaháþrýsting stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá einnig kafla 4.2 og 5.1).

#### Sjónufrekur

Öryggi síldenafíls hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með þekkta arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónu eins og sjónufrekur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfódiesterasa í sjónu) og þess vegna er notkun þess ekki ráðlögð.

#### Æðavíkkandi verkun

Þegar síldenafíli er ávísað á lækningu að íhuga vandlega hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna hinna mildu til meðalvægu æðavíkkandi eiginleika síldenafíls, t.d. sjúklingar með lágþrýsting, vökvatap (fluid depletion), alvarlega útstreymishindrun í vinstri slegli eða truflun í ósjálfráða taugakerfinu (sjá kafla 4.4).

#### Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma

Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við tímabundna notkun síldenafíls við rístruflunum, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáföllum, þar á meðal kransæðastíflu, hvikulli hjartaöng (unstable

angina), skyndilegum hjartadauða, sleglatakttruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklinga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu á að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku síldenafíls án þess að kynferðisleg örvun ætti sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr um það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint eða öðrum þáttum.

### Standpína

Gæta skal varúðar við notkun síldenafíls hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðfrumublóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Eftir markaðssetningu síldenafíls hefur verið greint frá langvarandi stinngu getnaðarlims og standpínu. Sjúklingar skulu leita læknishjálpar án tafar ef stinnging varir lengur en 4 klukkustundir. Ef standpínan er ekki meðhöndluð strax getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlimi og varanlegs getuleysis (sjá kafla 4.8).

### Æðþrengingakreppa hjá sjúklingum með sigðkornablóðleysi

Ekki má nota síldenafíl hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af völdum sigðkornablóðleysis (sickle cell anaemia). Í klínískri rannsókn var tilkynnt oftast um æðþrengingakreppu (vaso-occlusive crisis) sem þarfnadist sjúkrahúsinnlagnar hjá sjúklingum sem fengu síldenafíl en hjá þeim sem fengu lyfleysu og leiddi það til þess að rannsókninni var hætt fyrr en áætlað var.

### Sjónkvillar

Greint hefur verið frá tilvikum um sjónskerðingu í tengslum við notkun síldenafíls og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)), sjaldgæfur kvilli, bæði einstökum tilvikum og í áhorfsrannsókn, í tengslum við notkun síldenafíls og annarra PDE5 hemla (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að hætta töku Mysildecard og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

### Alfa-blokkar

Gæta skal varúðar þegar síldenafíl er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka þar sem samtímis notkun þessara lyfja getur valdið lághrýstingi hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Til að draga úr líkum á réttstöðuprýstingsfalli eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í jafnvægi hvað blóðþrýsting varðar áður en meðferð með síldenafíli hefst. Læknir á að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðuprýstingsfalls.

### Blæðingasjúkdómar

Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að síldenafíl auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna í mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun síldenafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Síldenafíl skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu.

### K-vítamín antagónistar

Vera má að sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting séu í aukinni blæðingarhættu ef síldenafíl er gefið þeim sem þegar nota K-vítamín antagónista, sérstaklega sjúklingar sem eru með lungnaslagæðaháþrýsting af völdum bandvefssjúkdóms.

### Þrengsli í lungnabláæðum

Engar niðurstöður eru fyrirbyggjandi um síldenafíl hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdum þrengslum í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease). Hins vegar hefur verið greint frá lífshættulegum lungnabjúg eftir notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklín) hjá þessum sjúklingum. Ef merki um lungnabjúg koma fram, þegar síldenafíl er gefið sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, á að athuga hvort um sé að ræða þrengsli í lungnabláæðum.

### Notkun síldenafíls með bósentani

Ekki hefur að fullu verið sýnt fram á verkun síldenafíls hjá sjúklingum sem þegar eru á bósentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### Samtímis notkun með öðrum PDE5 hemlum

Öryggi og verkun síldenafíls þegar það er gefið samhliða öðrum lyfjum sem eru PDE5-hemlar, þ.m.t. samhliða notkun síldenafíls og lyfja fyrir stinningarvandamál, hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting og slík samhliða notkun er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra lyfja á síldenafíl

#### *In vitro rannsóknir*

Umbrot síldenafíls verða fyrst og fremst fyrir áhrif cytókróm P450 (CYP) ísóensímanna 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun síldenafíls og hvatar þeirra aukið úthreinsun síldenafíls. Sjá skammtaráðleggingar í köflum 4.2 og 4.3.

#### *In vivo rannsóknir*

Lagt hefur verið mat á samtímis gjöf síldenafíls til inntöku og epoprostenóls gefið í bláæð (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Verkun og öryggi síldenafíls samtímis öðrum lyfjum til meðferðar á lungnaslagæðaháþrýstingi (t.d. ambrísentan, ilóprost) hefur ekki verið rannsakað með klínískum samanburðarrannsóknum. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samtímis.

Öryggi og verkun síldenafíls gefið samtímis öðrum PDE5 hemlum hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.4).

Mat á lyfjahlvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, bendir til þess að úthreinsun síldenafíls minnki og/eða aðgengi eftir inntöku aukist ef CYP3A4 hvarfefni eða CYP3A4 hvarfefni og beta-blokkar eru gefnir samtímis. Þetta voru einu þættirnir sem höfðu tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahlvörf síldenafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Útsetning síldenafíls hjá sjúklingum sem fengu einnig CYP3A4 hvarfefni og CYP3A4 hvarfefni ásamt beta-blokkum var 43% og 66% meiri, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem ekki tóku þessi lyf samtímis síldenafíli. Útsetning síldenafíls reyndist fimm sinnum meiri eftir gjöf 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring samanborið við útsetningu eftir gjöf 20 mg þrisvar á sólarhring. Þetta þéttibil er í samræmi við aukna útsetningu síldenafíls sem kom fram í sérstökum rannsóknum á milliverkunum CYP3A4 hemla (nema kröftugustu CYP3A4 hemlanna eins og ketókónazól, ítrakónazól, rítónavír).

CYP3A4 hvatar virðast hafa talsverð áhrif á lyfjahvörf síldenafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting og var það staðfest með *in-vivo* rannsókn á milliverkunum við bósentan sem er CYP3A4 hvati.

Samtímis notkun bósentans (meðalkröftugur hvati CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19) 125 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 80 mg síldenafíls þrisvar sinnum á sólarhring (við stöðuga blóðþéttni) gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum í 6 sólarhringa leiddi til 63% minnkunar á AUC síldenafíls. Þýðisgreining á gögnum um lyfjahvörf síldenafíls hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. 12 vikna rannsókn til að meta öryggi og verkun síldenafíls til inntöku þegar 20 mg skammtar voru gefnir þrisvar á dag til viðbótar við stöðugan skammt af bósentani (62,5 mg – 125 mg tvisvar á dag), benti til minnkaðrar útsetningar síldenafíls þegar það var gefið samhliða bósentani, sem er svipað og kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fylgjast þarf nákvæmlega með verkun síldenafíls hjá sjúklingum sem nota samtímis kröftuga CYP3A4 hvata, svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, jóhannesarjurt og rifampicín.

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafíls (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á  $C_{max}$  síldenafíls og 1.000% (ellefuföld) hækkun á AUC síldenafíls í blóði. Eftir 24 klst. voru blóðgildi síldenafíls enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar síldenafíl var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum lyfjahvarfarannsóknum er ekki mælt með samtímis notkun síldenafíls og rítónavírs hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

Við samtímis gjöf HIV próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eins skammts síldenafíls (100 mg) varð 140% hækkun á  $C_{max}$  síldenafíls og 210% hækkun á AUC síldenafíls í blóði. Síldenafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf sakvínavírs. Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2.

Eftir inntöku eins 100 mg skammts af síldenafíli með erytrómýsini, sem er miðlungi öflugur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 5 daga) varð 182% hækkun á útsetningu síldenafíls (AUC). Sjá skammtaráðleggingar í kafla 4.2. Hjá heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í þrjá daga) hefði áhrif á AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , útskilnaðarhraðastuðul né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma síldenafíls eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cytókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á blóðþéttni síldenafíls þegar það var gefið samtímis síldenafíli (50 mg). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

Gert er ráð fyrir að kröftugustu hemlar CYP3A4, svo sem ketókónazól og itrakónazól muni hafa sömu áhrif og rítónavír (sjá kafla 4.3). Gert er ráð fyrir að hemlar CYP3A4 eins og klaritrómýsín, telitrómýsín og nefazódón hafi áhrif sem eru mitt á milli áhrifa rítónavírs og CYP3A4 hemla eins og sakvínavírs eða erytrómýsíns, búið er við sjöfaldri aukningu á útsetningu. Þess vegna er mælt með að breyta skömmtum við samtímis notkun CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting benda til þess að samtímis notkun beta-blokka og CYP3A4 hvarfefna geti valdið viðbótaraukningu á útsetningu síldenafíls samanborið við gjöf CYP3A4 hvarfefnis eingöngu.

Greipaldinsafi er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg og getur valdið lítils háttar aukningu á blóðþéttni síldenafíls. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum, en ekki er ráðlagt að neyta greipaldinsafa samtímis notkun síldenafíls.

Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnesiumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi síldenafíls.

Samtímis notkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinyloestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf síldenafíls.

Nicoarandil er blanda kalsíumgangaopnara og nítrata. Vegna nítrat innihaldsins getur það haft alvarlegar milliverkanir við síldenafíl (sjá kafla 4.3).

#### Áhrif síldenafíls á önnur lyf

##### In vitro rannsóknir

Síldenafíl hefur væga hamlandi verkun á cytókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ( $IC_{50} > 150$  míkroM).

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um milliverkanir síldenafíls og ósértækra fosfodíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýrídamóls.

##### In vivo rannsóknir

Engar marktækar milliverkanir komu fram þegar síldenafíl (50 mg) var notað samtímis tolbutamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg) sem eru CYP2C9 hvarfefni.

Síldenafíl hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu atorvastatíns (AUC jókst um 11%) sem bendir til þess að síldenafíl hafi ekki klínísk mikilvæg áhrif á CYP3A4.

Engar milliverkanir komu fram milli síldenafíls (stakur 100 mg skammtur) og akenókúmaróls.

Síldenafíl (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalísýlsýru (150 mg).

Síldenafíl (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls hjá heilbrigðum einstaklingum, þegar  $C_{max}$  alkóhóls í blóði var að meðaltali 80 mg/dl.

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum jók síldenafíl við stöðuga blóðþéttni (80 mg þrisvar sinnum á sólarhring) AUC bósentans (125 mg tvisvar sinnum á sólarhring) um 50%. Þýðisgreining á gögnum úr rannsókn á fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting í bakgrunnsmeðferð með bósentani (62,5 mg - 125 mg tvisvar á dag) benti til aukningar á AUC bósentans (20% (95% CI: 9,8 – 30,8) við samhliða gjöf síldenafíls við jafnvægi (20 mg þrisvar á dag), sem er minni breyting en kom fram hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum þegar þeir fengu samhliða 80 mg skammt af síldenafíli þrisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Í sérstakri rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með háþrýsting sem fengu síldenafíl (100 mg) gefið samtímis amlódipíní, kom fram 8 mmHg viðbótar lækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu. Einnig kom fram sambærileg viðbótarlækkun á þanbilsþrýstingi 7 mmHg. Þessi áhrif á blóðþrýsting eru svipuð og þegar eingöngu síldenafíl var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Síldenafíl (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfjamilliverkanarannsóknum, notað samtímis alfa-blokkunum doxazósíní (4 mg eða 8 mg) hjá sjúklingum með göðkynja stækkun blöðruhálskirtils sem voru í stöðugu ástandi á doxazósín meðferð. Hjá þessu þýði kom fram meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi var gefið síldenafíl og doxazósín samtímis, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuþrýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstilfinningu en ekki yfirlið. Samtímis notkun síldenafíls hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

Síldenafíl (100 mg, stakur skammtur) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV próteasa hemilsins sakvínavírs sem er CYP3A4 ensímhvarfefni.

Í samræmi við þekkta verkun síldenafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á, að síldenafíl eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samtímis notkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata, á hvaða formi sem er, er því frábending (sjá kafla 4.3).

Riokígúat: Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu síldenafíli (sjá kafla 4.3).

Síldenafíl hafði engin marktæk klínísk áhrif á blóðþéttni getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiol 30 míkrog og levonorgestrel 150 míkrog).

Viðbót af stökum skammti af síldenafíli með sacubitríli/valsartani við jafnvægi hjá sjúklingum með háþrýsting tengdist marktækt meiri blóðþrýstingslækkun samanborið við gjöf sacubitríls/valsartans eingöngu. Þess vegna skal gæta varúðar þegar notkun síldenafíls er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með sacubitríli/valsartani.

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna þess að ekki liggja fyrir upplýsingar um verkun síldenafíls hjá þunguðum konum er ekki mælt með notkun Mysildecard hjá konum á barneignaraldri nema notaðar séu viðeigandi getnaðarvarnir.

#### Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun síldenafíls hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á þroska afkvæmis (sjá kafla 5.3).

Þar sem upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi ætti ekki að nota Mysildecard á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

#### Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægilegar og vel skipulagðar rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Gögn frá einni konu með barn á brjósti benda til þess að síldenafíl og virkt umbrotsefni þess, N-desmetýlsíldenafíl, skiljist út í brjóstamjólki í mjög litlu magni. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um aukaverkanir hjá börnum sem eru á brjósti, en ekki er gert ráð fyrir að það magn sem er innbyrt valdi neinum aukaverkunum. Þeir sem ávísa lyfinu skulu meta vandlega klíníska þörf móður fyrir síldenafíl og hugsanlegar aukaverkanir á barn sem er á brjósti.

#### Frjósemi

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á frjósemi hafa ekki leitt í ljós neina hættu fyrir menn (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Mysildecard hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem skýrt hefur verið frá svima og breytingu á sjón í klínískum rannsóknum á síldenafíli eiga sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Mysildecard hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Í lykilsamanburðarrannsóknum við lyfleysu var 207 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting slembiraðað í hópa sem fengu síldenafíl í skömmtunum 20 mg, 40 mg eða 80 mg þrisvar á sólarhring og 70 sjúklingum var slembiraðað í hóp sem fékk lyfleysu. Meðferðartími var 12 vikur. Heildarhlutfall sjúklinga sem hættu þátttöku í rannsókninni var 2,9% í hópnum sem fékk 20 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, 3,0% í hópnum sem fékk 40 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring og 8,5% í hópnum sem fékk 80 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, borið saman við 2,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Af þeim 277 sjúklingum sem fengu meðferð í frumrannsókninni héldu 259 áfram og tóku þátt í langtímarannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring (fjórfoldir ráðlagðir skammtar 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring) og eftir 3 ár fengu 87 % þeirra 183 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem síldenafíl var gefið sem viðbót með epópróstenól í æð við lungnaslagæðaháþrýstingi, var 134 sjúklingum gefið síldenafíl (staðlaðir skammtar, í upphafi 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar á sólarhring, að því marki sem þeir þoldust) og epópróstenól, og 131 sjúklingi var gefin lyfleysa og epópróstenól. Meðferðartíminn var 16 vikur. Heildartíðni brottfalls sjúklinga vegna aukaverkana var 5,2% hjá þeim sem fengu síldenafíl/epópróstenól samanborið við 10,7% í lyfleysu/epópróstenól hópnum. Nýjar aukaverkanir sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá sjúklingum í síldenafíl/epópróstenól hópnum voru blóðsókni í auga, þokusýn, nefstífla, nætursviti, bakverkur og munnþurrkur. Aukaverkanir sem áður voru þekktar, höfuðverkur, roði, verkir í útlimum og bjúgur komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu síldenafíl/epópróstenól en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu/epópróstenól. Af þeim sjúklingum sem luku upphaflegu rannsókninni hófu 242 þátttöku í langtíma framhaldsrannsókn. Gefnir voru skammtar allt að 80 mg þrisvar á sólarhring og eftir 3 ár fengu 68 % þeirra 133 sjúklinga sem fengu rannsóknarlyf 80 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring.

Í þessum tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu voru aukaverkanir venjulega vægar til meðal alvarlegar. Algengustu aukaverkanir, sem greint var frá oftast en eftir töku lyfleysu (meira en eða jafnt og 10%), voru höfuðverkur, roði, meltingartuflanir, niðurgangur og verkir í útlimum.

Í rannsókn til að meta áhrif mismunandi skammtastærða síldenafíls voru öryggisupplýsingar fyrir síldenafíl 20 mg þrisvar á sólarhring (ráðlagður skammtur) og fyrir síldenafíl 80 mg þrisvar á sólarhring (4 sinnum ráðlagður skammtur) í samræmi við staðfest öryggissnið síldenafíls úr fyrri rannsóknum á lungnaslagæðaháþrýstingi hjá fullorðnum.

##### Tafla með aukaverkunum

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá >1% þeirra sjúklinga sem fengu síldenafíl og voru algengari (>1% mismunur) hjá hópnum sem fékk síldenafíl í lykilsamanburðarrannsókninni við lyfleysu eða í sameinuðum niðurstöðum úr báðum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu á lungnaslagæðaháþrýstingi með skömmtum 20, 40 eða 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Aukaverkanirnar eru skráðar í töflu 1 samkvæmt flokki og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $> 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að meta á grundvelli fyrirbyggjandi gagna). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru meðtaldir og eru skáletraðar.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fyrir í samanburðarrannsóknnum á síldenafili og lyfleysu hjá fullorðnum með lungnaslagæðaháþrýsting og eftir markaðssetningu lyfsins**

| <b>MedDRA flokkun eftir líffærum (V.14.0)</b>                        | <b>Aukaverkanir</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b><br>Algengar            | netjubólga, inflúensa, berkjubólga, skútabólga, nefslímubólga, maga-og garnabólga                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Blóð og eitlar</b><br>Algengar                                    | blóðleysi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Efnaskipti og næring</b><br>Algengar                              | vökvasöfnun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Geðræn vandamál</b><br>Algengar                                   | svefnleysi, kvíði                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Taugakerfi</b><br>Mjög algengar<br>Algengar                       | höfuðverkur<br>mígreni, skjálfti, náladofi, brunatilfinning,<br>minnkað húðskyn                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Augu</b><br>Algengar<br><br>Sjaldgæfar<br><br>Tíðni ekki þekkt    | blæðing í sjónu, skert sjón, þokusýn, ljósfælni, litskynvilla, blásýni, erting í augum, blóðaukning í auga<br>minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum<br>Framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION))* , stífla í æðum sjónu*, skerðing á sjónsviði* |
| <b>Eyru og vöndarhús</b><br>Algengar<br>Tíðni ekki þekkt             | svimi<br>skyndilegt heyrnartap                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Æðar</b><br>Mjög algengar<br>Tíðni ekki þekkt                     | roði<br>lágþrýstingur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b><br>Algengar                 | blóðnasir, hósti, nefstífla                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Meltingarfæri</b><br>Mjög algengar<br>Algengar                    | niðurgangur, meltingartruflanir<br>magabólga, vélindisbakflæði, gyllinæð, uppbemba, munnþurrkur                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Húð og undirhúð</b><br>Algengar<br>Tíðni ekki þekkt               | hárlos, roðapöt, nætursviti<br>útbrot                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Stoðkerfi og stoðvefur</b><br>Mjög algengar<br>Algengar           | verkir í útlimum<br>vöðvaþrautir, bakverkur                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nýru og þvagfæri</b><br>Sjaldgæfar                                | blóðmiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Æxlunarfæri og brjóst</b><br>Sjaldgæfar<br><br>Tíðni ekki þekkt   | blæðing frá reður, sæðisblæðing (haematospermia), brjóstastækkun hjá karlmönnum<br>sístaða reðurs, aukin stinning                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b><br>Algengar | hiti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

\*Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota síldenafil til meðferðar á rístruflunum.

## Börn

Í rannsókn á síldenafíli með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára með lungnaslagæðaháþrýsting fengu alls 174 sjúklingar síldenafil þrisvar á dag í litlum (10 mg hjá sjúklingum > 20 kg; engir sjúklingar ≤ 20 kg fengu lítinn skammt), miðlungs (10 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 20 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 40 mg hjá sjúklingum > 45 kg) eða stórum (20 mg hjá sjúklingum ≥ 8-20 kg; 40 mg hjá sjúklingum ≥ 20-45 kg; 80 mg hjá sjúklingum > 45 kg) skömmtum, auk þess sem 60 sjúklingar fengu lyfleysu.

Aukaverkanir sem sástu í þessari rannsókn á börnum voru almennt sambærilegar við það sem hefur sést hjá fullorðnum (sjá töflu 1). Algengustu aukaverkanir sem komu fram (með tíðni ≥ 1%) hjá sjúklingum sem fengu síldenafil (alla skammta) og tíðni sem var > 1% hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu voru hiti, sýking í efri hluta öndunarvegjar (hvor 11,5%), uppköst (10,9%), aukin stinning (þar á meðal stinning án áreitis hjá karlkyns sjúklingum) (9,0%), ógleði, berkjubólga (hvor 4,6%), kokbólga (4,0%), nefrennsli (3,4%) og lungnabólga, nefslímubólga (hvor 2,9%).

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframhaldsrannsókninni. Þátttakendur sem fengu virka meðferð með síldenafíli héldu áfram á sömu meðferðaráætlun en einstaklingum í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiraðað á ný í meðferð með síldenafíli.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynntar voru meðan á skammtíma- og langtímarannsóknunum stóð voru alla jafna svipaðar þeim sem komu fram í skammtímarannsókninni. Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá >10% af 229 þátttakendum í meðferð með síldenafíli (allar skammtastærðir, þ.m.t. 9 sjúklingar sem ekki héldu áfram þátttöku í langtímarannsókninni) voru sýking í efri hluta öndunarvegjar (31%), höfuðverkur (26%), uppköst (22%), berkjubólga (20%), kokbólga (18%), hiti (17%), niðurgangur (15%), influensa og blóðnasir (12% hvor um sig). Flestar þessara aukaverkana töldust vægar til miðlungs alvarlegar.

Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 94 (41%) þeirra 229 sjúklinga sem fengu síldenafil. Af þeim 94 sjúklingum sem tilkynnt var um alvarlega aukaverkun, voru 14/55 (25,5%) í hópnum sem fékk litla skammta, 35/74 (47,3%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 45/100 (45%) í hópnum sem fékk stóra skammta. Algengustu alvarlegu aukaverkanir sem komu fyrir með tíðni ≥ 1% hjá sjúklingum sem fengu síldenafil (í öllum skammtastærðum) voru lungnabólga (7,4%), hjartabilun og lungnaháþrýstingur (5,2% hvor), sýkingar í efri hluta öndunarvegjar (3,1%), bilun í hægri slegli og maga- og þarmabólga (2,6% hvor), yfirlið, berkjubólga, berkjulungnabólga og lungnaslagæðaháþrýstingur (2,2% hver), brjóstverkur og tannáta (1,7% hvor) og hjartalost (cardiogenic shock), maga- og þarmabólga vegna veirusýkingar og þvagfærasýkingar (1,3% hver).

Eftirtalдар alvarlegar aukaverkanir voru talдар tengjast meðferðinni: garna- og ristilbólga, krampi, ofnæmi, sog (stridor), súrefnisskortur, heyrnarleysi vegna skyntaugakvilla (neurosensory deafness) og sleglataktruflanir.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

## **4.9 Ofskömmtun**

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu í einum skammti allt að 800 mg voru aukaverkanir sambærilegar og þær sem komu fram við lægri skammta, en þær voru tíðari og

alvarlegri. Eftir töku eins 200 mg skammts jókst tíðni aukaverkana (höfuðverkur, roði/hitasteypur, svimi, meltingartruflanir, nefstífla og sjóntruflanir).

Við ofskömmtun skal meðhöndla einkenni eftir þörfum. Blóðskilun eykur sennilega ekki úthreinsun lyfsins þar sem síldenafíl er í miklum mæli bundið plasmapróteinum og skilst ekki út í þvagi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við rístruflunum, ATC-flokkur: G04B E03.

#### Verkunarháttur

Síldenafíl er öflugur og sértækur hemill fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5), sem er sértækur fyrir cGMP, og veldur niðurbroti cGMP. Ensímið PDE5 finnst í stinningarvef getnaðarlims og auk þess æðakerfi lungna. Síldenafíl eykur þess vegna cGMP og veldur slökun í sléttum vöðvum í lungnaæðum. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting getur þetta leitt til æðavíkkunar í lungnaæðum og í minna mæli til almennrar æðavíkkunar.

#### Lyfhrif

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að síldenafíl er sértækt fyrir PDE5. Áhrif þess á PDE5 eru meiri en á aðra þekkta fosfódíesterasa. Sértæknin er 10 sinnum meiri en á PDE6, sem hefur áhrif á skynjun ljóss í sjónu (retina). Sértæknin er 80 sinnum meiri en á PDE1 og meira en 700 sinnum á PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sér í lagi hefur síldenafíl meira en 4.000 sinnum sértækari verkun á PDE5 en á PDE3, sem er sú ísómynd fosfódíesterasa, sem er sértæk fyrir cAMP, sem hefur áhrif á stjórnun á samdráttarkrafti hjartans.

Síldenafíl hefur væga og tímabundna blóðþrýstingslækkandi verkun sem í flestum tilvikum hefur ekki klíníska þýðingu. Hjá sjúklingum með háþrýsting, sem fengu að staðaldri 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring, var meðaltalslækkun slagbils- og þanbilsþrýstings 9,4 mmHg og 9,1 mmHg talið í sömu röð. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting komu fram minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings (lækkun um 2 mmHg á bæði slagbils- og þanbilsþrýstingi). Ekki kom fram nein lækkun á þanbils- eða slagbilsþrýstingi eftir ráðlagða skammta þ.e. 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring. Eftir einn skammt af allt að 100 mg síldenafíli sáust engar breytingar á hjartarafriti (ECG) hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir langvarandi notkun 80 mg þrisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting var ekki greint frá klínískt marktækum breytingum á hjartarafriti.

Í rannsókn á blóðflæðilegum (hemodynamic) áhrifum staks 100 mg skammts síldenafíls hjá 14 sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm (>70% þrenging í a.m.k. einni kransæð) lækkaði meðaltalshvildarslagsbilsþrýstingur um 7% og -þanbilsþrýstingur um 6%, samanborið við upphafsgildi. Meðallungnaslagbilsþrýstingur lækkaði um 9%. Síldenafíl hafði ekki áhrif á afköst hjartans og minnkaði ekki blóðflæði í þrengdum kransæðum.

Væg tímabundin breyting á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) hefur komið fram hjá nokkrum einstaklingum við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi 1 klst. eftir inntöku 100 mg skammts, en þó án greinilegra áhrifa 2 klst. eftir töku lyfsins. Talið er að þessi breyting á hæfni til litaskynjunar sé vegna hömlunar á PDE6, sem kemur að skynjun ljóss í sjónu. Síldenafíl hefur engin áhrif á sjónskerpu eða hæfni til greiningar á skilum skugga og ljóss. Í lítilli samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum (n=9) með skráða, snemmkomna aldurstengda hrörnun í augnbotnum (macular degeneration) olli síldenafíl (einn 100 mg skammtur) engum marktækum breytingum í sjónprófum (sjónskerpa, Amsler möskvar, aðgreining lita á götuvatnum, Humphrey sjónsviðsmælir og ljósáreiti (photostress)).

Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 278 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, með lungnaslagæðaháþrýsting tengdum bandsvefssjúkdómum og með lungnaslagæðaháþrýsting eftir skurðaðgerð vegna meðfædds hjartagalla. Sjúklingum var slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Þeir sem fengu lyfleysu, síldenafíl 20 mg, síldenafíl 40 mg eða síldenafíl 80 mg, þrisvar á sólarhring. Af 278 slembiröðuðum sjúklingum fengu 277 a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfinu. Rannsóknarhópurinn samanstóð af 68 (25%) karlmönnum og 209 (75%) konum með meðalaldur 49 ár (á bilinu 18-81 árs) og upphafsgildi eftir 6 mínútna göngupróf var milli 100 og 450 metrar (meðalgildi: 344 metrar). 175 sjúklingar (63%) sem tóku þátt í rannsókninni voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, 84 (30%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og 18 (7%) voru greindir með lungnaslagæðaháþrýsting í kjölfar skurðaðgerðar vegna meðfædds hjartagalla. Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokkum II (107/277, 39%) eða III (160/277, 58%) með meðalupphafsgildi metið út frá gönguprófi, 378 metrar annars vegar og 326 metrar hins vegar; í upphafi voru færri sjúklingar í starfhæfnisflokkum I (1/277, 0,4%) eða IV (9/277, 3%). Sjúklingar með útstreymisþrot <45% eða <0,2 styttingarbrot vinstra slegils voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Síldenafíl (eða lyfleysa) var gefið til viðbótar annarri meðferð sem gat verið blanda af segavarnarlyfjum, dígoxíni, kalsíumgangaloka, þvagræsilyfi eða súrefni. Notkun prostacýklína, prostacýklín hliðstæðra lyfja, endóþelín viðtakahemla (endothelin receptor antagonists) sem og argínín meðferð var ekki leyfð sem viðbótarmeðferð. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með bó sentan án árangurs voru útilokaðir frá rannsókninni.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd (6-minute walk distance, 6MWD) eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilega marktækur munur á 6MWD kom fram í öllu þremur hópnum sem fengu síldenafíl samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á 6MWD vera 45 metrar ( $p < 0,0001$ ), 46 metrar ( $p < 0,0001$ ) og 50 metrar ( $p < 0,0001$ ) eftir síldenafíl 20 mg, 40 mg og 80 mg skammta þrisvar á sólarhring, talið í sömu röð. Enginn marktækur munur var á áhrifum mismunandi skammta af síldenafíli. Hjá sjúklingum með upphafsgildi 6MWD < 325 m sást aukin verkun af stærri skömmtum (58 metrar hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 65 metrar hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 87 metrar hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, eftir að gildi höfðu verið leiðrétt með tilliti til gilda hjá þeim sem fengu lyfleysu).

Marktæk aukning á 6MWD kom fram hjá hópnum sem fékk 20 mg, samkvæmt greiningu eftir starfhæfnisflokkun WHO. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalengd vera 49 metrar ( $p = 0,0007$ ) hjá starfhæfnisflokkum II og 45 metrar ( $p = 0,0031$ ) hjá starfhæfnisflokkum III.

Aukning á 6MWD kom greinilega fram eftir 4 vikna meðferð og hélt áfram eftir 8 og 12 vikur. Samræmi var á niðurstöðum hjá ýmsum undirhópum miðað við orsök (lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök, eða lungnaslagæðaháþrýsting tengdum bandvefssjúkdómum), starfhæfnisflokkun WHO, kyn, kynþátt, staðsetningu, meðalháþrýstingsgildi í lungnaslagæð (PAP) og mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance indices (PVRI)).

Tölfræðilega marktæk lækking á meðalgildi lungnaslagæðaprýstings og mótstöðu í lungnaæðum (PVR) náðist hjá öllum sjúklingahópnum sem fengu síldenafíl samanborið við lyfleysu. Meðalgildi lungnaslagæðaprýstings þegar búið var að leiðrétta fyrir lyfleysu var -2,7 mmHg ( $p=0,04$ ) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, -3,0 mmHg ( $p=0,01$ ) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og -5,1 mmHg ( $p<0,0001$ ) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Áhrif á PVR þegar búið var að leiðrétta fyrir lyfleysu voru -178 dyne.sek/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ) hjá þeim sem fengu 20 mg af síldenafíli þrisvar á sólarhring, -195 dyne.sek/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og -320 dyne.sek/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring. Hundraðshluta minnkun í PVR (11,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring,

12.9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 23.3 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) var hlutfallslega meiri en minnkun í viðnámi blóðrásarkerfis líkamans (systemic vascular resistance (SVR)) (7,2% hjá þeim sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 5,9 % hjá þeim sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 14.4 % hjá þeim sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) eftir 12 vikna meðferð. Áhrif síldenafíls á dánartíðni eru óþekkt.

Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk hverja skammtastærð af síldenafíli (þ.e. 28% þeirra sem fengu 20 mg þrisvar á sólarhring, 36% þeirra sem fengu 40 mg þrisvar á sólarhring og 42% þeirra sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring) sýndi bata um a.m.k. einn WHO starfhæfniflokk eftir 12 vikur, borið saman við þá sem fengu lyfleysu (7 %). Tilsvarandi hlutfallslegar líkur voru 2,9 ( $p=0,0087$ ), 4,32 ( $p=0,0004$ ) og 5,75 ( $p<0,0001$ ).

#### Niðurstöður rannsókna á langtímalífum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið lyf áður

Sjúklingum sem tóku þátt í lykilsamanburðarrannsókninni gafst kostur á að taka þátt í opinni langtímaframhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 87% sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Í lykilsamanburðarrannsókninni fengu alls 207 sjúklingar meðferð með síldenafíli og var langtímalífum þeirra metin í að minnsta kosti 3 ár. Í þessum hópi var Kaplan-Meier mat á 1 árs lífun 96%, 2 ára lífun 91% og 3 ára lífun 82%. Lífun sjúklinga í starfhæfnisflokk II við upphaf rannsóknarinnar var 99% eftir 1 ár, 91% eftir 2 ár og 84% eftir 3 ár og hjá sjúklingum í starfhæfnisflokk III við upphaf rannsóknarinnar var lífun 94%, eftir 1 ár, 90% eftir 2 ár og 81% eftir 3 ár.

#### Verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)(notað samtímis epópróstenóli)

Stýrð slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu var gerð á 267 sjúklingum með PAH sem voru í meðferð með epópróstenóli í æð. Í PAH sjúklingahópnum voru einnig sjúklingar með PAH af óþekktum orsökum (212/267, 79%) og PAH tengdan bandvefssjúkdómum (55/267, 21%). Flestir sjúklinganna voru samkvæmt flokkun WHO í starfhæfnisflokk II (68/267, 26%) eða III (175/267, 66%), færri sjúklingar voru í flokki I (3/267, 1%) eða IV (16/267, 6%) við upphafsgildi. Starfhæfnisflokkur nokkurra sjúklinga (5/267, 2%), samkvæmt flokkun WHO, var óþekktur. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafíl (gefið í stöðluðum skömmtum, fyrst 20 mg, síðan 40 mg og loks 80 mg, þrisvar sinnum á sólarhring, að því marki sem það þoldist) gefið samtímis epóprostenóli í æð.

Frumendapunktur (the primary efficacy endpoint) var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd eftir 16 vikur, miðað við upphafsgildi. Tölfræðilegur ávinningur var af síldenafíl meðferð samanborið við lyfleysu á 6 mínútna gönguvegalengd. Eftir að leiðrétt hefur verið m.t.t. lyfleysu reyndist aukning á gönguvegalengd vera 26 metrar eftir gjöf með síldenafíli (95% CI: 10,8, 41,2) ( $p=0,0009$ ). Áhrif meðferðar með síldenafíli var 38,4 metrar hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi gönguvegalengdar  $\geq 325$  metrar en hjá sjúklingum með upphafsgildi gönguvegalengdar  $< 325$  metrar voru áhrif meðferðar með lyfleysu 2,3 metrar. Áhrif meðferðar hjá sjúklingum með PAH af óþekktum orsökum var 31,1 metrar samanborið við 7,7 metra hjá sjúklingum með PAH tengdan bandvefssjúkdómum. Munurinn á niðurstöðum á milli þessara slembiröðuðu undirhópa gæti stafað af því hversu takmarkað úrtakið var.

Tölfræðilega marktæk lækkun á meðaltals lungnaslagæðaháþrýstingi (mPAP) sást hjá sjúklingum sem fengu síldenafíl samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Eftir að leiðrétt hafði verið m.t.t. lyfleysu gaf meðferð með síldenafíli að meðaltali -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ( $p=0,00003$ ). Tími fram að klínískri versnun var annar endapunktur rannsóknarinnar og var skilgreindur sem tíminn frá slembiröðun og að fyrsta tilviki klínískrar versnunar (dauða, lungnaígræðslu, upphafi bósentan meðferðar eða klínískrar versnunar sem leiddi til breytinga á epóprostenól meðferð). Meðferð með síldenafíli seinkaði marktækt klínískri versnun PAH samanborið við lyfleysu ( $p=0,0074$ ). Klínísk versnun kom fram hjá 23 einstaklingum sem fengu lyfleysu (17,6%) samanborið við 8 einstaklinga sem fengu síldenafíl (6,0%).

## Langtímagögn um lifun í rannsókninni á notkun samtímis epóprostenóli

Sjúklingar sem hófu þátttöku í rannsókninni á notkun lyfsins til viðbótar meðferð með epóprostenóli voru gjaldgengir til þátttöku í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 3 ár fengu 68% sjúklinganna 80 mg þrisvar á sólarhring. Alls fengu 134 sjúklingar síldenafil í upphaflegu rannsókninni og var fylgst með langtímalifun þeirra að lágmarki í 3 ár. Kaplan-Meier spágildi um lifun í þessu þýði var 92% eftir 1 ár, 81% eftir 2 ár og 74% eftir 3 ár.

## Öryggi og verkun hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (við notkun samhliða bósentani)

Slembiröðuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð á 103 klínískt stöðugum þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting (í WHO starfshæfniflokkum II og III) í meðferð með bósentani sem að lágmarki stóð yfir í þrjá mánuði. Í sjúklingahópnum með lungnaslagæðaháþrýsting voru einnig sjúklingar með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Sjúklingum var af handahófi gefin lyfleysa eða síldenafil (20 mg þrisvar á dag) ásamt bósentani (62,5-125 mg tvisvar á dag). Frumendapunkturinn var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 12 vikur, miðað við upphafsgildi. Niðurstöðurnar benda til þess að enginn marktækur munur sé á meðaltalsbreytingu á 6 mínútna gönguvegalegd, miðað við upphafsgildi, milli síldenafil (20 mg þrisvar á dag) og lyfleysu (13,62 m (95% CI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95% CI: -1,78 til 29,95), í þeirri röð).

Mismunur á 6 mínútna gönguvegalegd kom fram hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök og sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum. Meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktri orsök (67 þátttakendur) voru 26,39 m (95% CI: 10,70 til 42,08) í hópnum sem fékk síldenafil og 11,84 m (95% CI: -8,83 til 32,52) í hópnum sem fékk lyfleysu. Hins vegar voru meðaltalsbreytingar miðað við upphafsgildi hjá þátttakendum með lungnaslagæðaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum (36 þátttakendur) -18,32 m (95% CI: -65,66 til 29,02) í hópnum sem fékk síldenafil og 17,50 m (95% CI: -9,41 til 44,41) í hópnum sem fékk lyfleysu.

Á heildina litið voru aukaverkanirnar yfirleitt svipaðar hjá báðum meðferðarhópnum (sílidenafil með bósentani annars vegar og hins vegar bósentan eitt sér) og í samræmi við þekkt öryggi síldenafils þegar það er notað í einlyfja meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

## Áhrif á dánartíðni hjá fullorðnum með lungnaslagæðaháþrýsting

Gerð var rannsókn til að kanna áhrif mismunandi skammtastærða síldenafil á dánartíðni hjá fullorðnum með lungnaslagæðaháþrýsting eftir að sést hafði hærri dánartíðni hjá börnum sem fengu stóra skammta af síldenafili þrisvar á sólarhring, byggt á líkamsþyngd, samanborið við þau sem fengu lægri skammta í langtíma klínísku framhaldsrannsókninni hjá börnum (sjá hér fyrir neðan Börn – Lungnaslagæðaháþrýstingur – Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn).

Rannsóknin var slembiröðuð, tvíblind, samhliða hópa rannsókn á 385 fullorðnum með lungnaslagæðaháþrýsting. Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1 í einn af þremur skammtahópum (5 mg þrisvar á sólarhring (4 sinnum lægra en ráðlagður skammtur), 20 mg þrisvar á sólarhring (ráðlagður skammtur) og 80 mg þrisvar á sólarhring (4 sinnum ráðlagður skammtur)). Samanlagt hafði meirihluti einstaklinga ekki áður fengið meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi (83,4%). Hjá flestum einstaklingum var lungnaslagæðaháþrýstingur sjálfvakinn (71,7%). Algengasti WHO starfshæfniflokkurinn var flokkur III (57,7% einstaklinga). Allir þrír meðferðarhóparnir voru svipaðir að því er varðar lýðfræðileg upphafsgildi fyrir meðferðarsögu hvers undirhóps við lungnaslagæðaháþrýstingi og orsakafræði lungnaslagæðaháþrýstings, svo og WHO starfshæfnisflokkun.

Dánartíðni var 26,4% (n=34) fyrir 5 mg skammtinn þrisvar á sólarhring, 19,5% (n=25) fyrir 20 mg skammtinn þrisvar á sólarhring og 14,8% (n=19) fyrir 80 mg skammtinn þrisvar á sólarhring.

## Börn

### Lungnaslagæðaháþrýstingur

Alls voru 234 sjúklingar á aldrinum 1 til 17 ára meðhöndlaðir í slembiraðaðri, tvíblindri fjölsetra rannsókn á skammtastærðum hjá samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar (38% karlkyns og 62% kvenkyns) vógu  $\geq 8$  kg og höfðu lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum [33%], eða tengdan meðfæddum hjartagöllum [tenging milli slagæða- og lungnablóðrásar 37%, eftir skurðaðgerð 30%]. Í þessari rannsókn voru 63 af 234 (27 %) sjúklingum yngri en 7 ára (lítill skammtur af síldenafili = 2; miðlungs skammtur = 17; stór skammtur = 28; lyfleysa = 16) og 171 af 234 (73%) sjúklingum voru 7 ára eða eldri (lítill skammtur af síldenafili = 40; miðlungs skammtur = 38; stór skammtur = 49; lyfleysa = 44). Flestir sjúklingar voru í WHO starfshæfnisflokk I (75/234, 32%) eða II (120/234, 51%) við upphaf rannsókna; færri sjúklingar voru í starfshæfnisflokk III (35/234, 15%) eða IV (1/234, 0.4%); WHO starfshæfnisflokkur var ekki þekktur fyrir nokkra sjúklinga (3/234, 1.3%).

Sjúklingar höfðu ekki áður fengið sértæka meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi, auk þess sem hvorki notkun prostasýklína, prostasýklín hliðstæðna eða mótverkandi efna fyrir endópelín viðtaka, né argínínuppbótar, nítrata, alfa-blokka eða öflugra CYP450 3A4 hemla var leyfð í rannsókninni.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta verkun 16 vikna langtímameðferðar með síldenafili til inntöku hjá börnum til að bæta áreynslugetu sem mæld var með hjarta-lungna áreynsluprófi (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) hjá þeim sjúklingum sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið,  $n = 115$ ). Auka mælipunktar voru blóðflæðigildi, einkenni, WHO starfshæfnisflokkun, breytingar á annarri meðhöndlun og mat á lífsgæðum.

Sjúklingum var raðað í meðferðarhópa sem fengu einhverja þriggja meðferða með síldenafili, lítinn (10 mg), miðlungs (10–40 mg) eða stóran (20–80 mg) skammt af síldenafili þrisvar á dag, eða lyfleysu. Raunskammtar innan hvers hóps fóru eftir líkamsþyngd (sjá kafla 4.8). Hlutfall sjúklinga sem fengu stuðningsmeðferð við upphaf rannsókna (segavarnarlyf, dígoxín, kalsíumgangablokka, þvagræsilyf og/eða súrefni) var svipað í samanlögðum hópnum sem fengu síldenafíl (47,7%) og í hópnum sem fékk lyfleysu (41,7%).

Aðalmælibreytan var hlutfallsleg breyting á hámarks súrefnisupptöku  $VO_2$  frá upphafi rannsóknar til viku 16 í samanlögðum skammtahópnum, mælt með CPET-prófi og leiðrétt með tilliti til lyfleysu (tafla 2). Alls var unnt að meta 106 af 234 (45%) sjúklingum með CPET-prófi, en það voru börn 7 ára og eldri sem höfðu nægilegan þroska til að framkvæma prófið. Hjá börnum yngri en 7 ára (samanlagður fjöldi sem fékk einhverja skammtastærð af síldenafili = 47; fjöldi sem fékk lyfleysu = 16) var eingöngu unnt að meta aðra mælipunkta. Meðaltal hámarks súrefnisupptöku ( $VO_2$ ) við upphaf rannsóknarinnar voru sambærileg í öllum hópnum sem fengu síldenafíl (17,37 til 18,03 ml/kg/mín), en aðeins hærri í hópnum sem fékk lyfleysu (20,02 ml/kg/mín). Niðurstöður aðalgreiningarinnar (sameinaðir hópar sem fengu síldenafíl bornir saman við hópinn sem fékk lyfleysu) voru ekki tölfraðilega marktækar ( $p=0,056$ ) (sjá töflu 2). Metinn munur á hópnum sem fékk miðlungs skammt af síldenafili og hópnum sem fékk lyfleysu var 11,33% (95% öryggismörk: 1,72 til 20,94) (sjá töflu 2).

**Tafla 2: % Breyting á hámarks  $VO_2$  frá upphafi rannsóknar eftir meðferðarhópum, leiðrétt með tilliti til lyfleysu**

| Meðferðarhópur                        | Metinn munur            | 95% öryggismörk |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Lítill skammtur<br>( $n=24$ )         | 3,81                    | -6,11; 13,73    |
| Miðlungs skammtur<br>( $n=26$ )       | 11,33                   | 1,72; 20,94     |
| Stór skammtur<br>( $n=27$ )           | 7,98                    | -1,64; 17,60    |
| Sameinaðir skammtahópar<br>( $n=77$ ) | 7,71<br>( $p = 0,056$ ) | -0,19; 15,60    |

$n=29$  í lyfleysuhópnum

Mat var byggt á ANCOVA og leiðrétt með tilliti til skýribreytanna (covariates) hámarks  $VO_2$  við upphaf rannsóknar, uppruna sjúkdóms og líkamsþyngdar

Skammtatengdur ávinningur sást á viðnámsstuðli lungnablóðrásar (pulmonary vascular resistance index, PVRI) og meðalblóðþrýstingi í lungnaslagæð (mean pulmonary arterial pressure, mPAP). Hjá hópnum sem fengu miðlungs og stóra skammta af síldenafíli sást lækkun á PVRI miðað við hópinn sem fékk lyfleysu, um 18% (95% öryggismörk: 2% til 32%) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og um 27% (95% öryggismörk: 14% til 39%) hjá hópnum sem fékk stóra skammta; en munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafíli og hópnum sem fékk lyfleysu var ekki marktækur (2% munur). Breytingar á mPAP frá upphafi rannsóknar, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, voru -3,5 mmHg (95% öryggismörk: -8,9; 1,9) hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta af síldenafíli og -7,3 mmHg (95% öryggismörk: -12,4; -2,1) hjá hópnum sem fékk stóra skammta af síldenafíli; munur á hópnum sem fékk litla skammta af síldenafíli og hópnum sem fékk lyfleysu var lítill (1,6 mmHg munur). Bati sást á hjartaútfalli (cardiac index) hjá öllum þremur hópnum sem fengu síldenafil borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu, 10% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 4% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 15% hjá hópnum sem fékk stóra skammta.

Marktækur ávinningur varðandi starfshæfnisflokkun, borið saman við lyfleysu, sást aðeins hjá sjúklingum sem fengu stóra skammta af síldenafíli. Hlutfallslegar líkur á ávinningi borið saman við lyfleysu voru 0,6 fyrir hópinn sem fékk litla skammta af síldenafíli (95% öryggismörk: 0,18; 2,01), 2,25 fyrir hópinn sem fékk miðlungs skammta (95% öryggismörk: 0,75; 6,69) og 4,52 fyrir hópinn sem fékk stóra skammta (95% öryggismörk: 1,56; 13,10).

#### Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn

Af þeim 234 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 220 þátt í langtímaframhaldsrannsókninni. Þátttakendum sem höfðu verið í lyfleysuhópnum í skammtímarannsókninni var slembiraðað á ný í meðferð með síldenafíli; sjúklingar sem vógu  $\leq 20$  kg voru settir í hópana sem fengu miðlungs eða stóra skammta (1:1) en sjúklingar sem vógu  $> 20$  kg voru settir í hópana sem fengu litla, miðlungs eða stóra skammta (1:1:1). Af samtals 229 þátttakendum sem fengu síldenafil voru 55 í lágskammtahópnum, 74 í hópnum sem fékk miðlungsskammta og 100 í hópnum sem fékk stóra skammta. Heildartímalengd meðferðar frá upphafi tvíblinda hlutans fyrir einstaka þátttakendur var á bilinu 3 til 3.129 dagar í skammtíma- og langtímarannsóknunum. Miðgildi fyrir lengd meðferðar með síldenafíli hjá meðferðarhópnum sem fékk síldenafil var 1.696 dagar (að undanskildum þeim 5 þátttakendum sem fengu lyfleysu í tvíblinda hlutanum og fengu ekki meðferð í langtímaframhaldsrannsókninni).

Kaplan-Meier mat á lifun eftir 3 ár meðal sjúklinga sem vógu  $> 20$  kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk litla skammta, 93% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 85% hjá hópnum sem fékk stóra skammta; mat á lifun meðal sjúklinga sem vógu  $\leq 20$  kg við upphaf rannsóknarinnar var 94% hjá hópnum sem fékk miðlungs skammta og 93% hjá hópnum sem fékk stóra skammta (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðan á rannsókninni stóð var tilkynnt um 42 dauðsföll, ýmist meðan á meðferð stóð eða tilkynnt var um þau við eftirfylgni sem viðhöfð var til að fylgjast með afdrifum þátttakenda. 37 dauðsföll höfðu orðið áður en eftirlitsnefnd með rannsókninni lagði til að skammtar væru minnkaðir hjá sjúklingum, vegna greinilegrar fjölgunar dauðsfalla með stækkandi skömmtum af síldenafíli. Af þessum 37 dauðsföllum var fjöldinn (%) 5/55 (9,1%) í hópnum sem fékk litla skammta, 10/74 (13,5%) í hópnum sem fékk miðlungs skammta og 22/100 (22%) í hópnum sem fékk stóra skammta af síldenafíli. Síðar var tilkynnt um 5 dauðsföll til viðbótar. Dánarorsakir tengdust lungnaslagæðaháþrýstingi. Ekki á að nota stærri skammta en ráðlagt er handa börnum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hámarks  $VO_2$  var metin 1 ári eftir upphaf rannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum sem fengu síldenafíl og höfðu nægilegan þroska til að framkvæma CPET-prófið hafði hámarks  $VO_2$  ekki versnað frá upphafi síldenafílmæðferðar hjá 59/114 sjúklingum (52%). Ennfremur hafði WHO starfshæfnisflokkun haldist óbreytt eða batnað í mati eftir 1 ár hjá 191 af 229 sjúklingum (83%) sem fengu síldenafíl.

#### *Viðvarandi nýburalungnaháþrýstingur*

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á tveimur samhliða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 59 nýburum með viðvarandi nýburalungnaháþrýsting (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) eða öndunarbilun með súrefnisskort (hypoxic respiratory failure, HRF) og í hættu á að fá viðvarandi nýburalungnaháþrýsting með súrefnisstuðul (oxygenation index)  $>15$  og  $<60$ . Aðalmarkmiðið var að meta verkun og öryggi við gjöf síldenafíls í bláæð til viðbótar við nituroxíð til innöndunar (iNO), borið saman við iNO eingöngu.

Sameiginlegar aðalmælibreytur voru tíðni meðferðarbrests, sem skilgreindur var sem þörf fyrir viðbótarmeðferð við viðvarandi nýburalungnaháþrýsting, þörf fyrir hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) eða dauðsfall meðan á rannsókninni stóð; og tími í meðferð með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarbrestur. Munur á tíðni meðferðarbrests milli meðferðarhópanna tveggja var ekki tölfræðilega marktækur (27,6% í hópnum sem fékk iNO + síldenafíl í bláæð og 20,0% í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu). Hjá sjúklingum þar sem ekki varð meðferðarbrestur var meðaltímalengd meðferðar með iNO eftir að byrjað var að gefa rannsóknarlyf í æð sú sama fyrir báða meðferðarhópna, u.þ.b. 4,1 dagar.

Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 22 þátttakendum (75,9%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafíl í bláæð og 19 þátttakendum (63,3%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu og um alvarlegar aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 7 þátttakendum (24,1%) í hópnum sem fékk iNO + síldenafíl í bláæð og 2 þátttakendum (6,7%) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um að kæmu fram við meðferðina voru lágþrýstingur (8 þátttakendur [27,6%]), blóðkalíumlækkun (7 þátttakendur [24,1%]), blóðleysi og fráhrarfsheilkenni (4 þátttakendur [13,8%] hvor aukaverkun) og hægsláttur (3 þátttakendur [10,3%]) í hópnum sem fékk iNO + síldenafíl í bláæð og loftbrjóst (4 þátttakendur [13,3%]), blóðleysi, bjúgur, hækkað gildi gallrauða í blóði, hækkað gildi C-virks próteins í blóði og lágþrýstingur (3 þátttakendur [10,0%] hver aukaverkun) í hópnum sem fékk iNO + lyfleysu (sjá kafla 4.2).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Síldenafíl frásogast hratt. Hámarksblóðþéttni næst innan 30 til 120 mínútna (miðgildi 60 mínútur) eftir inntöku á fastandi maga. Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku er að meðaltali 41% (frá 25-63%). Við inntöku síldenafíls skammta þrisvar á sólarhring jókst AUC og  $C_{max}$  í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 20-40 mg. Eftir inntöku á 80 mg skömmtum þrisvar á sólarhring kom fram meiri aukning í plasmastyrk síldenafíls en í hlutfalli við skammta. Aðgengi (bioavailability) síldenafíls hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, sem fengu 80 mg þrisvar á sólarhring, var að meðaltali 43% hærra (90% CI: 27%-60%) samanborið við lægri skammtana.

Þegar síldenafíl er tekið inn samtímis mat dregur úr frásogshraða þannig að  $T_{max}$  næst að meðaltali um 60 mínútum síðar og  $C_{max}$  lækkar að meðaltali um 29%, en umfang frásogs (frásogað magn) minnkaði ekki marktækt (AUC minnkaði um 11%).

### Dreifing

Dreifingarrúmmál ( $V_{ss}$ ) síldenafíls við stöðuga þéttni er að meðaltali 105 l, sem bendir til þess að efnið dreifist út í vefi. Eftir inntöku á 20 mg þrisvar á sólarhring er meðaltalshámarksþéttni síldenafíls í plasma við jafnvægi um 113 ng/ml. Síldenafíl og aðalumbrotsefni þess, sem finnst í blóði

N-desmetýlsíldenafíl, eru um það bil 96% bundin við plasmaprótein. Próteinbinding er óháð heildarþéttni efnanna.

### Umbrot

Síldenafíl umbrotar aðallega fyrir tilstilli ísóensímanna CYP3A4 (aðalumbrot) og CYP2C9 (í minna mæli) í frymisneti í lifrar. Aðalumbrotsefnið í blóði myndast við N-desmetýleringu síldenafíls. Þetta umbrotsefni er álíka fosfodíesterasa sértækt og síldenafíl og verkun þess *in vitro* gagnvart PDE5 er um 50% af verkun síldenafíls. N-desmetýl umbrotsefnið umbrotar enn frekar og er helmingunartími þess þá um 4 klst. Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) er plasmáþéttni N-desmethýl umbrotsefnisins um það bil 72% af plasmáþéttni síldenafíls eftir 20 mg skammta þrisvar á sólarhring (sem þýðir að umbrotaefni leggi til 36% af lyfhrifum síldenafíls). Eftirfylgjandi áhrif á verkun er óþekkt.

### Brotthvarf

Heildarúthreinsun síldenafíls er 41 l/klst. og helmingunartíminn er 3-5 klst. Eftir inntöku síldenafíls eða gjöf þess í æð skilst það út sem umbrotsefni, einkum með hægðum (um 80% af gefnum skammti eftir inntöku) og í minna mæli með þvagi (um 13% af gefnum skammti eftir inntöku).

### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

#### Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri) kom í ljós að úthreinsun síldenafíls er lægri, þannig að blóðþéttni síldenafíls og hins virka N-desmetýl umbrotsefnis var um það bil 90% hærri en hjá yngri heilbrigðum sjálfboðaliðum (18-45 ára). Vegna mismunandi próteinbindingar hjá mismunandi aldurshópum var hliðstæð aukning á þéttni óbundins síldenafíls í blóði um 40%.

#### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun = 30-80 ml/mín.) breyttust lyfjahlvörf ekki eftir inntöku 50 mg skammts í eitt skipti. Hjá sjálfboðaliðum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun síldenafíls og leiddi til meðaltals hækkunar á AUC og  $C_{max}$  um 100% og 88% miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi og með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þessa hækkuðu AUC og  $C_{max}$ -gildi N-desmetýl umbrotsefnisins marktækt, eða 200% og 79% talið í sömu röð.

#### Skert lifrastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með væga- til meðalsvæna skorpulifur (Child-Pugh A og B) minnkaði úthreinsun síldenafíls sem leiddi til aukningar á AUC (85%) og  $C_{max}$  (47%) samanborið við sjálfboðaliða í sama aldurshópi án skertrar lifrastarfsemi. Auk þess hækkuðu gildi AUC og  $C_{max}$  fyrir N-desmethýl umbrotsefnið umtalsvert eða um 154% og 87% talið í sömu röð hjá einstaklingum með skerta lifrastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Lyfjahlvörf síldenafíls hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

#### Lyfjahlvörf hjá sjúklingaþýðinu

Hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting reyndist meðaltals blóðþéttni við jafnvægi vera 20-50% meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir 20-80 mg skammta þrisvar sinnum á sólarhring. Samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða varð tvöföldun á  $C_{min}$ . Þetta bendir til þess að úthreinsun sé minni og/eða aðgengi eftir inntöku síldenafíls sé meira hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

## Börn

Greining á lyfjahvörfum síldenafíls hjá sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á lyfinu hjá börnum sýndi að hjá börnum hefur líkamsþyngd forspárgildi varðandi útsetningu fyrir lyfinu. Helmingunartími síldenafíls í plasma var metinn á bilinu 4,2 til 4,4 klukkustundir fyrir sjúklinga með líkamsþyngd á bilinu 10 til 70 kg og kom enginn munur í ljós sem talinn var geta haft klíníska þýðingu.  $C_{max}$  eftir stakan 20 mg skammt af síldenafíli til inntöku var metið sem 49 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 104 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 165 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum.  $C_{max}$  eftir stakan 10 mg skammt af síldenafíli til inntöku var metið sem 24 ng/ml hjá 70 kg sjúklingum, 53 ng/ml hjá 20 kg sjúklingum og 85 ng/ml hjá 10 kg sjúklingum.  $T_{max}$  var metið sem u.þ.b. 1 klukkustund og var nánast óháð líkamsþyngd.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Hjá rottuungum sem fengu fyrir og eftir fæðingu 60 mg/kg síldenafíls kom fram minni fæðingarþyngd, minni þyngd á fyrsta degi og minnkaðar lífslíkur á fjórða degi eftir skammta sem gefa um það bil fimmtíufalda útsetningu (exposure) miðað við 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring handa mönnum. Áhrif í forklínískum rannsóknum komu fram eftir skammta sem eru langt fyrir ofan hámarksskammta handa mönnum, hefur þetta litla þýðingu fyrir klíníska notkun hjá mönnum.

Engar aukaverkanir, sem ekki sáust einnig í klínískum rannsóknum en gætu haft þýðingu fyrir klíníska notkun, komu fram hjá dýrum sem fengu lyfið í skömmtum sem samsvara klínískri notkun þess.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi (PH 102)  
Kalsíumhýdrógenfosfat  
Kroskarmellósúnatríum  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð:

Hýprómellósi 6 mPas  
Títandíoxíð (E171)  
Tríasetín

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC-álþynnupakkningar sem innihalda 90 eða 300 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammta PVC-álþynnupakkningar sem innihalda  $90 \times 1$  filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
Dublin,  
Írland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1134/001

EU/1/16/1134/002

EU/1/16/1134/003

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júlí 2021

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Mysildecard 20 mg filmuhúðaðar töflur  
sildenafil

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af sildenafili (sem sítrat).

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

90 filmuhúðaðar töflur

300 filmuhúðaðar töflur

90 × 1 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
Dublin,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Mysildecard 20 mg töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Mysildecard 20 mg filmhúðaðar töflur  
sildenafil

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Mysildecard 20 mg filmuhúðaðar töflur síldenafíl

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka þetta lyf. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mysildecard og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mysildecard
3. Hvernig nota á Mysildecard
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mysildecard
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Mysildecard og við hverju það er notað

Mysildecard inniheldur virka efnið síldenafíl, sem er í flokki lyfja sem kölluð eru fosfórdíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5).

Mysildecard lækkar blóðþrýsting í lungum með því að víkka út æðarnar í lungunum.

Mysildecard er notað til meðferðar á háum blóðþrýstingi í lungnaeðum (lungnaslagæðaháþrýstingi) hjá fullorðnum og börnum og unglingum á aldrinum 1 til 17 ára.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Mysildecard

##### Ekki má nota Mysildecard:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir síldenafíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar lyf, sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eins og amýlnítrít. Þessi lyf eru oft notuð til að draga úr óþægindum við brjóstverk (hjartaöng). Mysildecard getur valdið hættulegri aukningu á verkun þessara lyfja. Láttu lækinn vita ef að þú tekur einhver slík lyf. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing.
- ef þú notar riokígúat. Lyfið er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem síldenafíl, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækinn ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.
- ef þú hefur nýlega fengið heilablæðingu eða hjartaáfall eða ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða mjög lágan blóðþrýsting (<90/50 mmHg).
- ef þú notar lyf til meðferðar gegn sveppasýkingum, svo sem ketókónazól eða ítrakónazól eða lyf sem innihalda ritónavír (gegn HIV).
- ef þú hefur einhvern tímann tapað sjón vegna vandamála í blóðflæði til tauga í auga, svokallaðan framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Mysildecard er notað:

- ef þú ert með bláæðahersl eða þrengingu í lungnabláæð en ekki lungnaslagæðahersl.
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm.
- ef hjartahólf þín starfa ekki eðlilega.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting í æðum í lungum.
- ef blóðþrýstingur þinn í hvíld er lágur.
- ef þú tapar miklum vökva úr líkamanum (vökvaþurrð), sem getur gerst ef þú svitnar mikið eða drekkur ekki nóg af vökva. Þetta getur gerst ef þú veikist með hita, uppköstum eða niðurgangi.
- ef þú ert með sjónufrekur (retinitis pigmentosa) (sjaldgæfur ættgengur augnsjúkdómur).
- ef þú ert með kvilla í rauðum blóðkornum (sigðfrumublóðleysi), krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði), beinmergskrabbamein (multiple myeloma) eða einhvern sjúkdóm sem tengist getnaðarlimnum eða vansköpun á honum.
- ef þú ert með magasár eða blæðingartruflanir (t.d. dreyrasýki) eða færð gjarnan blóðnasir.
- ef þú tekur lyf við stinningarvandamálum.

Við notkun PDE5 hemla, þ.m.t. síldenafíls, til meðferðar við stinningarvandamálum hafa komið fram eftirtaldir aukaverkanir á augu með óþekktri tíðni; skyndileg, tímabundin eða varanleg, skerðing á sjón að hluta eða fullu á öðru eða báðum augum.

Ef þú verður fyrir skyndilegri sjónskerðingu eða sjónmissi skaltu **hætta töku Mysildecard og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

Greint hefur verið frá langvarandi og í sumum tilfellum sársaukafullri stinngu getnaðarlims hjá karlmönnum eftir notkun síldenafíls. Ef stinnging varir samfelld lengur en 4 klst. skaltu **hætta töku Mysildecard og hafa strax samband við lækni** (sjá einnig kafla 4).

### *Sérstök aðgát vegna sjúklinga með nýrna- eða lifrarsjúkdóma*

Ef þú hefur nýrna- eða lifrarsjúkdóma skaltu ráðfæra þig við lækinn, þar sem breyta getur þurft skammtastærð.

## Börn

Mysildecard er ekki ætlað börnum yngri en 1 árs.

## Notkun annarra lyfja samhliða Mysildecard

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

- Lyf sem innihalda nítröt eða lyf sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð, svo sem amýlnítrít (sprengitöflur). Þessi lyf eru oft notuð við hjartaöng eða brjóstverk (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota Mysildecard).
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar riokígúat (sjá kafla 2).
- Lyf við lungnaháþrýstingi (t.d. bósentan, ilóprost).
- Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (náttúrulyf), rifampicín (notað til meðferðar á bakteríusýkingum), karbamazepín, fenýtóín og fenóbarbital (meðal annars notað til meðferðar á flogaveiki).
- Blóðþynningarlyf (t.d. warfarín), þó notkun þeirra hafi ekki valdið aukaverkunum.
- Lyf sem innihalda erýtrómýsín, claritrómýsín, telitrómýsín (þessi lyf eru notuð til meðferðar á bakteríusýkingum) sakvínavír (HIV-lyf) eða nefazódón (geðdeyfðarlyf), þar sem minnka getur þurft skammta.
- Alfa-blokka (t.d. doxazócín) vegna háþrýstings eða blóðruhálskirtilsvandamála, þar sem taka þessara tveggja lyfja samtímis getur valdið einkennum sem leiða til lækkaðs blóðþrýstings (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu).
- Lyf sem innihalda sacubitríl/valsartan, notuð til meðferðar á hjartabilun.

### **Notkun Mysildecard með mat eða drykk**

Þú ættir ekki að drekka greipaldinsafa meðan þú notar Mysildecard.

### **Meðganga og brjóstagjöf:**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Mysildecard á ekki að nota á meðgöngu nema í brýnni nauðsyn.

Konur á barneignaraldri ættu ekki að nota Mysildecard nema nota einnig viðeigandi getnaðarvarnir. Mysildecard skilst út í brjóstamjólki í mjög litlu magni og ekki er búist við því að það skaði barnið.

### **Akstur og notkun véla**

Mysildecard getur valdið svima og haft áhrif á sjónina. Fylgstu með því hvaða áhrif lyfið hefur á þig áður en þú ekur eða notar vélar.

### **Mysildecard inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Mysildecard**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 20 mg þrisvar sinnum á sólarhring (á 6-8 klst. fresti) með mat eða án.

### **Notkun handa börnum og unglingum**

Ráðlagður skammtur fyrir börn og unglinga á aldrinum 1 til 17 ára er annað hvort 10 mg þrisvar á dag fyrir börn og unglinga sem vega  $\leq 20$  kg eða 20 mg þrisvar á dag fyrir börn og unglinga sem vega  $> 20$  kg, tekið með eða án matar. Ekki á að gefa börnum stærri skammta. Þetta lyf skal aðeins nota ef gefa á 20 mg þrisvar á dag. Önnur lyfjaform geta hentað betur við lyfjagjöf hjá sjúklingum  $\leq 20$  kg og öðrum ungum sjúklingum sem geta ekki gleypt töflur.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ekki á að taka meira af lyfinu en lækinn hefur ráðlagt. Ef meira lyf er tekið en ráðlagt hefur verið á að hafa samband við lækinn tafarlaust. Hætta á aukaverkunum getur aukist ef of mikið er tekið af lyfinu.

### **Ef gleymist að taka Mysildecard**

Ef þú gleymir að taka Mysildecard skammt skaltu taka hann um leið og þú uppgötvar það og halda síðan áfram að taka lyfið eins og venjulega. Ekki taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist.

### **Ef hætt er að nota Mysildecard**

Ef þú hættir skyndilega að nota Mysildecard geta einkenni sjúkdómsins orðið verri. Ekki hætta að nota Mysildecard nema lækinn hafi ráðlagt það. Lækinn gæti ráðlagt þér að minnka skammta smám saman áður en þú hættir alveg.

Spurðu lækinn eða lyfjafræðing ef þú hefur frekari spurningar um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana ættir þú að hætta að taka Mysildecard og hafa tafarlaust samband við lækni (sjá einnig kafla 2):

- ef vart verður við skerta sjón að hluta eða fullu (tíðni ekki þekkt)
- ef þú færð stinngu, sem varir samfelld í meira en 4 klukkustundir. Greint hefur verið frá langvarandi og stundum sársaukafullri stinngu hjá karlmönnum sem hafa tekið síldenafíl (tíðni ekki þekkt).

##### Fullorðnir

Mjög algengar aukaverkanir sem (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10) voru höfuðverkur, andlitsroði, meltingartregða, niðurgangur og verkir í handleggjum eða fótleggjum.

Meðal algengra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru: sýkingar undir húð, flensulík einkenni, bólga í ennisholum, fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), vökvasöfnun, erfiðleikar með svefn, kvíði, mígreni, skjálfti, náladofalík tilfinning, brunatilfinning, minnkað snertiskyn, blæðing í augnbotnum, áhrif á sjón, þokusýn og ljósnæmi, áhrif á litasjón, erting í augum, blóðsprungin augu/rauð augu, svimi, berkjubólga, blóðnasir, nefrennsli, hósti, nefstífla, magabólgur, maga- og garnabólga, brjóstsviði, gyllinæð, uppþemba, munnpurrkur, hárlos, roði í húð, nætursviti, vöðvaverkir, bakverkur og hækkaður líkamshiti.

Meðal sjaldgæfra aukaverkana (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100) eru: minnkuð sjónskerpa, tvísýni, óeðlileg tilfinning í augum, blæðing frá getnaðarlim, blóð í sæði og/eða í þvagi, og brjóstastækkun hjá karlmönnum.

Einnig hefur verið greint frá útbrotum, skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi og lækun blóðþrýstings, en tíðni er ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

##### Börn og unglingar

Algengt var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum); lungnabólga, hjartabilun, bilun í hægri hluta hjartans, hjartatengt lost, hár blóðþrýstingur í lungum, brjóstverkur, yfirlið, sýking í öndunarfærum, berkjubólga, veirusýking í maga eða þörmum, þvagfærasýking og tannskemmdir.

Sjaldgæft var að tilkynnt hafi verið um eftirtaldar alvarlegar aukaverkanir (hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), sem voru taldar tengjast meðferðinni; ofnæmisviðbrögð (svo sem útbrot, þroti í andliti, vörum og tungu, önghljóð, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar), krampi, óreglulegur hjartsláttur, heyrnarskerðing, mæði, bólga í meltingarvegi, hvæsandi öndunarhljóð vegna skerts loftflæðis.

Mjög algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) höfuðverk, uppköst, sýkingu í hálsi, hita, niðurgang, flensu og blóðnasir.

Algengt var að tilkynnt hafi verið um aukaverkanirnar (hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) ógleði, aukna stinngu getnaðarlims, lungnabólgu og nefrennsli.

##### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Mysildecard

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Mysildecard inniheldur:

- Virka innihaldsefnið er síldenafíl. Hver tafla inniheldur 20 mg af síldenafíli (sem sítrat).
- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (PH 102), kalsíumhýdrógenfosfat (sjá kafla 2 Mysildecard inniheldur natríum), kroskarmellósanatríum og magnesíumsterat.  
Filmuhúð: hýprómellósi (6 mPas), títandíoxíð (E171) og tríasetín.

### Lýsing á útliti Mysildecard og pakkningastærðir

Mysildecard filmuhúðaðar töflur eru hvítar og kringlóttar að lögun. Töflurnar eru merktar með M á annarri hliðinni og SL fyrir ofan 20 á hinn hliðinni. Töflurnar eru í þynnum í pakkningum sem innihalda 90, 300 og (90 × 1) töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

#### Markaðsleyfishafi:

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
Dublin,  
Írland

#### Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o

Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

G.L. Pharma Eesti OÜ

Tel: +372 50 87 043

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Substipharm

Tél: +33 1 43181300

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l

Tel: + 39 02 612 46921

**Lietuva**

UAB GL Pharma Vilnius

Tel: +370 5 261 0705

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

Aurobindo Pharma Romania SRL

Tel: 004021 361 1011

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.