

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysildecard 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė (maždaug 6,5 mm skersmens), vienoje jos pusėje įspausta M kitoje - SL virš skaičiaus 20.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, sergančių II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautine arterine hipertenzija gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą. Vaistinis preparatas veiksmingas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su jungiamojo audinio ligomis.

Vaikų populiacija

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 1 iki 17 metų amžiaus, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, gydymas. Pagal fizinio pajėgumo ir plaučių kraujotakos pagerėjimą nustatytas veiksmingumas gydant pirminę plautinę hipertenziją ir plautinę hipertenziją, susijusią su įgimta širdies liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir ligonį stebėti gali tik gydytojas, turintis plautinės arterinės hipertenzijos gydymo patirties. Jeigu vartojančio Mysildecard ligonio būklė blogėja, būtina apsvarstyti galimybę gydyti kitais gydymo būdais.

Dozavimas

Suaugusiems pacientams

Rekomenduojama dozė – po 20 mg tris kartus per parą. Gydytojas turi patarti pacientui, kuris užmiršo pavartoti Mysildecard, dozę išgerti iš karto prisiminus, o toliau vaistinį preparatą vartoti įprasta tvarka. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Vaikų populiacija (nuo 1 iki 17 metų)

Rekomenduojama dozė kūdikiams, vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra 10 mg tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra ≤ 20 kg, ir 20 mg tris kartus per parą pacientams, kurių kūno masė yra > 20 kg. Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pasireiškia PAH, negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozių (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Jaunesni pacientai turi nevartoti 20 mg

tabletės tuo atveju, kai galima vartoti 10 mg tabletę tris kartus per parą. Pacientams, kurių kūno masė ≤ 20 kg ir kitiems jaunesniems pacientams, kurie negali nuryti tablečių, yra tiekiamos kitos farmacinės formos.

Pacientams, kurie vartoja kitus vaistinius preparatus

Paprastai bet kurią vaistinio preparato dozę galima keisti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Skiriant kartu vartoti sildenafilį pacientams, kurie jau vartoja CYP3A4 inhibitorių, pavyzdžiui, eritromiciną ar sakvinavirą, dozę rekomenduojama apgalvotai sumažinti iki po 20 mg du kartus per parą. Skiriant vartoti kartu su stipresnio poveikio CYP3A4 inhibitoriais, pavyzdžiui, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu, dozę rekomenduojama sumažinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Apie sildenafilio vartojimą kartu su stipriausio poveikio CYP3A4 inhibitoriais žr. 4.3 skyriuje. Gali prireikti keisti sildenafilio dozę, skiriant vartoti kartu su CYP3A4 izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems ligoniams dozės keisti nereikia. Vaistinio preparato veiksmingumas, vertinant 6 minučių ėjimo mėginį, senyviems ligoniams gali būti mažesnis.

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkų (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per dieną.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Ligoniams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), pradinės dozės keisti nereikia. Jeigu ligonis blogai toleruoja gydymą, atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, reikia sumažinti dozę iki 20 mg du kartus per dieną.

Ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), sildenafilio vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija (jaunesni nei 1 metų vaikai ir naujagimiai)

Pagal kitas nei patvirtintos indikacijos, sildenafilio negalima skirti naujagimiams, sergantiems naujagimių išliekančia plautinė hipertenzija, nes rizika yra didesnė už naudą (žr. 5.1 skyrių). Sildenafilio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams, turintiems kitų būklių, nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

Gydymo nutraukimas

Remiantis riboto skaičiaus tyrimų duomenimis, manoma, kad staigus sildenafilio vartojimo nutraukimas nesukelia plautinės arterinės hipertenzijos pablogėjimo. Visgi reikia apsvarstyti galimybę mažinti dozę palaipsniui, kad būtų išvengta galimo staigaus būklės pablogėjimo. Gydymo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas akylesnis stebėjimas.

Vartojimo metodas

Mysildecard vartojamas tik per burną. Tabletes reikia gerti maždaug kas 6-8 valandas valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su bet kurios formos azoto oksido donorais (pvz., amilo nitritu) arba nitratais dėl nitratų sukeliama hipotenzinio poveikio (žr. 5.1 skyrių).

FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriausiais CYP3A4 fermentų inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru) (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie apako viena akimi dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), nepaisant to, ar šis reiškinys buvo ar nebuvo susijęs su FDE5 inhibitorių vartojimu, draudžiama (žr. 4.4 skyrių).

Ar saugu vartoti sildenafilį, netirta, todėl skirti sildenafilį draudžiama šių pogrupių pacientams:

- kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- kuriuos neseniai ištiko insultas ar miokardo infarktas;
- kuriems prieš pradedant gydymą yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ar veiksminga sildenafiliu gydyti ligonius, sergančius sunkia plautine arterine hipertenzija (IV funkcinės klasės), nenustatyta. Jeigu gydomo ligonio būklė pablogėja, reikia apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų, rekomenduojamų šiai sunkiai ligos stadijai gydyti (pvz., epoprostenolio) (žr. 4.2 skyrių). Koks sildenafilio naudos ir rizikos santykis gydant ligonius, kuriems pagal PSO yra I funkcinės klasės plautinė arterinė hipertenzija, nenustatyta.

Sildenafilio tyrimai atlikti tik su pacientais, kuriems buvo diagnozuotos plautinės arterinės hipertenzijos formos, susijusios su pirmine (idiopatine) liga, jungiamojo audinio liga, arba PAH forma, susijusi su paveldima širdies liga (žr. 5.1 skyrių). Sildenafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuotos kitokios PAH formos.

Ilgalaikio tęstinio tyrimo su vaikais ir paaugliais metu pacientams skiriant didesnes už rekomenduojamas dozes, buvo stebėtas mirtingumo padidėjimas. Todėl PAH sergantiems vaikams ir paaugliams negalima vartoti didesnių už rekomenduojamas dozes (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pigmentinis retinitas

Kadangi netirta, ar vartoti sildenafilį saugu pacientams, kuriems nustatytas paveldimas degeneracinis tinklainės sutrikimas, pavyzdžiui, pigmentinis retinitas (mažai daliai tokių ligonių diagnozuojamas genetinis tinklainės fosfodiesterazių sutrikimas), tokių ligonių rekomenduojama juo negydyti.

Kraujagyslių išplėtimas

Prieš skirdamas sildenafilio, gydytojas turi gerai apsvarstyti, ar kraujagyslių išplėtimas nepablogins tam tikros ligonio būklės, pavyzdžiui, pacientams su hipotenzija, netekusiems daug skysčių, ligoniams, kuriems yra didelė kraujo nuotėkio iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija ar turintiems autonominę disfunkciją (žr. 4.4 skyrių).

Kardiovaskulinės rizikos veiksniai

Atidavus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų, kad vyrai, vartoję sildenafilį nuo erekcijos sutrikimų, patyrė su sildenafilio vartojimu susijusių sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, kaip antai miokardo infarktą, nestabilią krūtinės anginą, staigią mirtį, skilvelių aritmiją, kraujavimą į

smegenis, praeinantį smegenų išemijos priepuolį, hipertenziją bei hipotenziją. Daugeliui (bet ne visiems) tokių ligonių prieš vaistinio preparato vartojimą buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Daugelis sutrikimų pasireiškė lytinio akto metu arba tuoj po jo, keli – tuoj po sildenafilio išgėrimo dar ne pradėjus akto. Ar išvardyti sutrikimai tiesiogiai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniais, ar priklauso nuo kitų priežasčių, nustatyti neįmanoma.

Priapizmas

Jeigu ligonis turi anatominių varpos ydų (pvz.: anguliacija, akytkūnio fibrozė, Peirono liga) arba serga liga, kuri skatina priapizmą (pvz.: pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, daugybė mieloma, leukemija), sildenafiliu reikia gydyti atsargiai.

Sildenafilį pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie erekcijos pailgėjimo ir priapizmo atvejus. Jei erekcija tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, pacientas turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos. Priapizmo tuojau pat ne pradėjus gydyti, jis gali pažeisti varpos audinius ir pacientas gali visam laikui prarasti lytinę potenciją (žr. 4.8 skyrių).

Vazookliuzinė krizė pacientams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių anemija

Sildenafilio negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia antrinė plautinė hipertenzija sergant pjautuvo pavidalo ląstelių anemija. Klinikinių tyrimų metu buvo dažniau pranešta apie vazookliuzinės krizės atvejus, dėl kurių pacientus teko gydyti ligoninėje, pacientams, vartojantiems sildenafilį nei vartojantiems placebo, ir tai paskatino priešlaikinį tyrimo nutraukimą.

Regėjimo sutrikimai

Gauta spontaninių pranešimų apie akipločio defektų atvejus, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu. Gauta spontaninių pranešimų ir atlikus stebėjimo tyrimą nustatyta retos būklės – ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos atvejų, kurie buvo susiję su sildenafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Reikia nedelsiant nutraukti gydymą bei apsvarstyti alternatyvų gydymą, jeigu staiga atsiranda bet koks akipločio defektas (žr. 4.3 skyrių).

Alfa adrenoreceptorių blokatoriai

Sildenafiliu atsargiai gydomi ligoniai, vartojantys alfa adrenoreceptorių blokatorių, nes juos vartojant kartu kai kuriems jautriems asmenims gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Kad ortostatinės hipotenzijos rizika būtų mažesnė, pradedančio gerti sildenafilį ligonio, kuris vartoja alfa adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Gydytojas turi išaiškinti pacientui, kaip elgtis, jei pasireiškia ortostatinės hipotenzijos simptomų.

Kraujavimo sutrikimai

Tyrimų *in vitro* su žmogaus trombocitais duomenimis, sildenafilis stiprina antiagregacinį natrio nitroprusido poveikį. Ar saugu sildenafilio vartoti ligoniams, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimas arba aktyvi pepsinė opa, nežinoma, todėl jiems šio vaistinio preparato galima skirti tik tiksliai įvertinus gydymo naudos ir rizikos santykį.

Vitamino K antagonistai

Plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie kartu vartoja vitamino K antagonistų, ypač sergantiems jungiamojo audinio liga ir antrine plautine arterine hipertenzija, pradėjus vartoti sildenafilį gali padidėti kraujavimo rizika.

Okliuzinė venų liga

Duomenų apie ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija ir plaučių venų okliuzine liga, gydymą sildenafiliu nėra. Gydant tokius ligonius kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais (daugiausia

prostaciklinu) yra pasitaikę gyvybei pavojingos plaučių edemos atvejų. Taigi, jeigu plaučių hipertenzija sergančiam ligoniui vartojančiam sildenafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia apgalvoti, ar tai nesusiję su okliuzine venų liga.

Sildenafilio vartojimas kartu su bozentanu

Sildenafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydėsi bozentanu nebuvo įtikinamai įrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais FDE5 inhibitoriais

Ar saugu ir veiksminga sildenafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais, įskaitant kitus vaistinius preparatus erekcijos sutrikimams gydyti, PAH sergantiems pacientams netirta, todėl taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka sildenafilio poveikiui

Tyrimai in vitro

Daugiausia sildenafilio metabolizuojama veikiant citochromo P450 (CYP) 3A4 (svarbiausias metabolizmo būdas) ir 2C9 (nesvarbus metabolizmo būdas) izofermentams. Taigi šių izofermentų inhibitoriai gali mažinti sildenafilio klirensą, o juos sužadinantys vaistiniai preparatai, didinti sildenafilio klirensą. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose.

Tyrimai in vivo

Ištirtas sildenafilio vartojimas per burną kartu su į veną vartojamu epoprostenoliu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Sildenafilio veiksmingumas ir saugumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriais gydoma plautinė arterinė hipertenzija (pvz.: ambrisentanu, iloprostu), kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu netirtas. Dėl to vartoti kartu rekomenduojama atsargiai.

Kartu su kitais FDE5 inhibitoriais vartojamo sildenafilio saugumas ir veiksmingumas plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo plautine arterine hipertenzija sergantys ligoniai, farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, kartu su CYP3A4 substratais ir su CYP3A4 substratų bei beta adrenoreceptorių blokatorių deriniu vartojamo sildenafilio klirensas buvo mažesnis ir (arba) išgerto preparato biologinis prieinamumas didesnis. Tik šie veiksniai turėjo statistiškai reikšmingą įtaką sildenafilio farmakokinetikai ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme. Sildenafilio ekspozicija organizme ligonių, vartojusių kartu CYP3A4 substratų buvo 43%, o CYP3A4 substratų ir beta adrenoreceptorių blokatorių derinį – 66% didesnė nei tų, kurie minėtų grupių vaistinių preparatų nevartojo. Po 80 mg tris kartus per parą vartojamo sildenafilio ekspozicija buvo 5 kartus didesnė nei po 20 mg tris kartus per parą. Šis sildenafilio koncentracijos padidėjimas atitinka specialaus plano vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su CYP3A4 inhibitoriais (išskyrus stipriausius CYP3A4 fermentų inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, ritonavirą) metu nustatytas ekspozicijos ribas.

Manoma, kad CYP3A4 fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai, daro didelę įtaką sildenafilio farmakokinetikai plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių organizme. Tai patvirtinta sąveikos tyrimu *in vivo* su CYP3A4 fermentus sužadinančiu vaistiniu preparatu bozentanu.

80 mg sildenafilio tris kartus per parą (esant pusiausvyros apykaitai) kartu su 125 mg bozentano (vidutinio stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 fermentus sužadantis vaistinis preparatas) du kartus per parą 6 dienas vartojusių sveikų savanorių organizme sildenafilio AUC sumažėjo 63%. Sildenafilio duomenų, gautų atlikus klinikinius tyrimus su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, įskaitant 12 savaičių tyrimą, kuriuo buvo siekiama įvertinti geriamojo sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) veiksmingumą ir saugumą, jį skiriant kartu su bozentanu (pastovi dozė: po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad kartu su bozentanu vartojamo sildenafilio ekspozicijos sumažėjimas buvo panašus į tą, kuris pasireiškė sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Jei ligonis kartu vartoja stiprių CYP3A4 sužadinančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, jonažolę ir rifampiciną, sildenafilio veiksmingumą reikia atidžiai stebėti.

Stiprų citochromo P450 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai ritonaviro apykaita buvo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 300 % (4 kartus), o AUC – 1000 % (11 kartų). Po 24 valandų sildenafilio apykaita kraujo plazmoje vis dar buvo maždaug 200 ng/ml, o kai vartojamas tik sildenafilis, jį tokiu laiku būna maždaug 5 ng/ml. Toks skirtumas atsiranda dėl stipraus ritonaviro poveikio daugeliui P 450 substratų. Atsižvelgiant į šiuos farmakokinetikos tyrimų duomenis, ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, sildenafilio vartoti kartu su ritonaviru kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 fermentus slopinantį ŽIV proteazės inhibitorių sakvinavirą (po 1200 mg tris kartus per parą) vartojantiems ligoniams, vieną 100 mg sildenafilio dozę išgėrusių tada, kai sakvinaviro apykaita tapo pusiausvyrinė, sildenafilio C_{max} padidėjo 140 %, AUC – 210 %. Sildenafilis sakvinaviro farmakokinetikai įtakos nedarė. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Vidutinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorių eritromiciną (5 paras po 500 mg du kartus per parą) vartojantiems ligoniams, kurie išgėrė vieną 100 mg sildenafilio dozę tada, kai eritromicino apykaita buvo pusiausvyrinė, sisteminė sildenafilio ekspozicija (AUC) padidėjo 182%. Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje. Sveikų savanorių vyrų, vartojusių azitromiciną (3 paras po 500 mg per parą), organizme sildenafilio AUC, C_{max} , t_{max} ir eliminacijos greičio konstanta bei sildenafilio ir svarbiausio kraujyje esančio jo metabolito pusinės eliminacijos laikas nepakito. Dozės keisti nereikia. Sveikų savanorių organizme 800 mg cimetidino, kuris yra citochromo P450 fermentų inhibitorius ir nespecifinio poveikio CYP3A4 fermentų inhibitorius, padidino sildenafilio (50 mg) koncentraciją kraujo plazmoje 56%. Dozės keisti nereikia.

Laukiama, kad stipriausi CYP3A4 inhibitoriai, pavyzdžiui, ketokonazolas ir itraconazolas, sukels tokį patį poveikį kaip ritonaviras (žr. 4.3 skyrių). Manoma, kad CYP3A4 inhibitorių (pvz.: klaritromicino, telitromicino, nefazodono) poveikis bus tarpinis tarp ritonaviro ir CYP3A4 inhibitorių sakvinaviro ar eritromicino, susidarant septynis kartus didesnei ekspozicijai. Taigi, jeigu sildenafilis vartojamas kartu su CYP3A4 inhibitoriais, rekomenduojama sumažinti jo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, tyrimų farmakokinetikos populiacijoje analizės duomenimis, beta adrenoreceptorių blokatorių vartojimas ir CYP3A4 substratų derinys gali dar smarkiau padidinti kartu vartojamo sildenafilio ekspoziciją nei vienas CYP3A4 substratas.

Greipfrutų sultys yra silpnas CYP3A4 fermentų, veikiančių metabolizmą žarnų sienoje, inhibitorius, taigi gali šiek tiek padidinti sildenafilio koncentraciją kraujyje. Dozės keisti nereikia, bet sildenafilio vartoti kartu su greipfrutų sultimis nerekomenduojama.

Pavienės antacidinių vaistinių preparatų (magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido) dozės poveikio sildenafilio biologiniam prieinamumui nedarė.

Kartu geriami kontraceptikai (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) sildenafilio farmakokinetikai įtakos neturėjo.

Nikorandilas yra nitrato ir medžiagos, sužadinančios kalio kanalus, hibridas. Kadangi šiame vaistiniame preparate yra nitrato, jis gali labai sąveikauti su sildenafiliu (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilio įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Tyrimai in vitro

Sildenafilis yra silpnas citochromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 izoformų inhibitorius ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol}$).

Apie sildenafilio ir neselektyviųjų fosfodiesterazės inhibitorių, pavyzdžiui, teofilino ar dipiridamolo, sąveiką duomenų nėra.

Tyrimai in vivo

Kartu su sildenafiliu (50 mg) vartojant CYP2C9 fermentų metabolizuojamų tolbutamido (250 mg) arba varfarino (40 mg), kokios nors reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Manoma, kad sildenafilis kliniškai reikšmingo poveikio CYP3A4 nesukelia, nes atorvastatino ekspozicija labai nepadidėjo (AUC padidėjo 11%).

Sildenafilio (vienkartinė 100 mg dozė) sąveikos su acenokumaroliu nenustatyta.

Sildenafilis (50 mg) neilgino kraujavimo laiko, pailgėjusio dėl acetilsalicilo rūgšties (150 mg) poveikio.

Sildenafilis (50 mg) nestiprino alkoholio sukeltą hipotenzinį poveikį sveikiems savanoriams, kurių kraujo plazmoje didžiausia alkoholio koncentracija buvo 80 mg/dl.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, sildenafilis, kai jo apykaita buvo pusiausvyrinė (80 mg tris kartus per parą), bozentano (po 125 mg du kartus per parą) AUC padidino 50%. Su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, kuriems buvo skiriamas foninis gydymas bozentanu (po 62,5 mg – 125 mg du kartus per parą), atlikto tyrimo duomenų populiacinė farmakokinetinė analizė parodė, kad, esant pusiausvyrinei sildenafilio koncentracijai (po 20 mg tris kartus per parą), bozentano AUC padidėjo (20%) (95% PI: 9,8 – 30,8) ir buvo mažesnis nei tas, kuris pasireiškė bozentaną kartu su sildenafiliu (po 80 mg tris kartus per parą) vartojusiems sveikiems savanoriams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Specifinės sąveikos tyrimo duomenimis, hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie sildenafilio (100 mg) vartojo kartu su amlodipinu, sistolinis kraujospūdis gulint ant nugaros sumažėjo papildomai 8 mm Hg, o diastolinis – 7 mm Hg. Tiek pat kraujospūdis sumažėjo ir sveikiems savanoriams, vartojusiems vien sildenafilį.

Trijų specifinių vaistų sąveikos tyrimų duomenimis, alfa adrenoreceptorių blokatorių doksazosiną (4 mg ir 8 mg) ir sildenafilį (25 mg, 50 mg arba 100 mg) vartojo kartu ligoniai, sergantys gerybine prostatos hiperplazija (GPH), kuriems gydymas doksazosinu stabilizavo būklę. Šių tyrimų duomenimis, ant nugaros gulintiems ligoniams kraujospūdis sumažėjo papildomai vidutiniškai atitinkamai 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ir 8/4 mm Hg, o stovint - vidutiniškai atitinkamai 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ir 4/5 mm Hg. Tiems ligoniams, kuriems kartu su sildenafiliu vartojamas doksazosinas stabilizavo būklę, ortostatinės hipotenzijos simptomai pasireiškė nedažnai. Pasireiškė galvos sukimasis svaigulys, bet ne sinkopė. Kai kuriems jautriems žmonėms sildenafilio ir alfa adrenoreceptorių blokatorių vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių).

Sildenafilis (100 mg), suvartotas nusistovėjus pusiausvyrinei ŽIV proteazės inhibitoriaus sakvinaviro (metabolizuoja CYP3A4 fermentai) apykaitai, įtakos jo farmakokinetikai nedarė.

Žinant, kad sildenafilis veikia azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinę (žr. 5.1 skyrių) ir dėl to stiprina hipotenzinį nitratų poveikį, jo negalima vartoti kartu su bet kuriais azoto oksido donorais arba nitratais (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas: Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtoje populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant sildenafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Sildenafilis neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio kartu vartojamų geriamų kontraceptinių vaistinių preparatų (etinilestradiolis 30 µg ir levonorgestrelis 150 µg) koncentracijai plazmoje.

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vartojantiems sakubitrilo / valsartano (nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) papildomai pavartojus vienkartinę sildenafilio dozę, kraujospūdis, palyginti su vien tik sakubitrilo / valsartano vartojimu, sumažėjo reikšmingai daugiau. Todėl reikia būti atsargiems pradedant skirti sildenafilį pacientams, kurie gydomi sakubitrilo / valsartanu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų bei vyrų ir moterų kontracepcija

Duomenys apie sildenafilio poveikį nėščioms moterims yra riboti. Mysildecard nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie sildenafilio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimais su gyvūnais nei tiesioginio, nei netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus raidai nenustatyta. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, preparatas daro toksinį poveikį postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Mysildecard dėl duomenų stokos nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Su žindymėmis reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų tyrimų neatlikta. Vienos žindytės duomenys rodo, kad į motinos pieną išsiskiria labai mažai sildenafilio ir jo veikliojo metabolito N-desmetilsildenafilio. Klinikinių duomenų apie nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams nėra, tačiau, atsižvelgiant į suvartojamą kiekį, nepageidaujamo poveikio nesitikima. Vaistinių preparatų skiriantys medikai turi atidžiai įvertinti klinikinį sildenafilio poreikį motinai ir galimą nepageidaujamą poveikį žindomam vaikui.

Vaisingumas

Įprastų toksinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Mysildecard gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Ligonį reikia perspėti, kad Mysildecard gali pabloginti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus, nes klinikinių tyrimų metu vaistinis preparatas sukėlė galvos svaigimą ir regėjimo pokytį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų suvestinė

Pagrindžiamojo klinikinio placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 207 pacientams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą ir 70 pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas placebo. Tyrimas truko 12 savaičių. Bendras gydymo nutraukimo dažnis pacientų, gydytų 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą, grupėje buvo atitinkamai 2,9%, 3,0% ir 8,5%, palyginti su 2,9% placebo grupėje. 259 asmenys iš 277 pagrindžiamajame tyrime dalyvavusių tiriamųjų, toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą (4 kartus didesnė dozė už rekomenduojamą 20 mg tris kartus per parą) ir po 3 metų 87% iš 183 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo metu plautine arterine hipertenzija sergantys pacientai buvo papildomai gydomi sildenafiliu kartu su epoprostenoliu į veną. Iš viso 134 pacientai buvo gydomi sildenafiliu (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir epoprostenoliu, o 131 pacientas vartojo placebo ir epoprostenolį. Gydymo trukmė – 16 savaičių. Pacientų, vartojusių sildenafilį ir epoprostenolį, bendrasis gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 5,2%, palyginti su 10,7% placebo ir epoprostenolį vartojusių pacientų. Užregistruotos naujos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažniau pasireiškė sildenafilio ir epoprostenolio grupėje, buvo šios: akių hiperemija, miglotas matymas, nosies užgulimas, prakaitavimas naktį, nugaros skausmas, burnos džiūvimas. Žinomų nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, paraudimas, galūnių skausmas, edema) dažniau buvo nustatoma sildenafiliu ir epoprostenoliu gydomiems pacientams, palyginti su placebo ir epoprostenolį vartojančiais pacientais. 242 asmenys iš tiriamųjų, kurie baigė pradinį tyrimą, grupės toliau dalyvavo ilgalaikiame tyrime. Buvo vartotos iki 80 mg dozės tris kartus per parą ir po 3 metų 68% iš 133 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas, vartojo 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą.

Dviejų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu nepageidaujami reiškiniai daugeliu atvejų buvo lengvi ir vidutinio sunkumo. Dažniausiai, palyginti su placebo, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (10% arba daugiau) vartojant sildenafilį, buvo galvos skausmas, karščio pylimas, dispepsija, viduriavimas ir galūnių skausmas.

Atlikus tyrimą, kurio metu buvo vertinamas skirtingų sildenafilio dozių poveikis, sildenafilio 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir sildenafilio 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę) saugumo duomenys atitiko ankstesniuose suaugusiųjų PAH tyrimuose nustatytus sildenafilio saugumo duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, kurių buvo > 1% sildenafilį vartojusių ligonių ir kurių pagrindinio tyrimo metu ar bendrais abiejų placebo kontroliuojamųjų sildenafilio klinikinių tyrimų duomenimis, dažniau (skirtumas > 1%) pasitaikė plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kurie vartojo 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, išvardytos toliau esančioje 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį (labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo

$\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (remiantis turimais duomenimis, dažnio nustatyti negalima). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems, pasireiškusios placebo kontroliuojamuose sildenafilio tyrimuose su PAH sergančiais pacientais ir poregistracinio stebėjimo duomenimis

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos Dažni	Purijo ląstelių uždegimas, gripas, bronchitas, sinusitas, rinitas, gastroenteritas.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Dažni	Anemija.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Dažni	Skysčių susikaupimas.
Psichikos sutrikimai Dažni	Nemiga, nerimas.
Nervų sistemos sutrikimai Labai dažni Dažni	Galvos skausmas. Migrena, drebulys, parestezija, deginimo pojūtis, hipestezija.
Akių sutrikimai Dažni Nedažni Dažnis nežinomas	Tinklainės kraujosruva, regėjimo sutrikimas, miglotas matymas, fotofobija, chromatopsija, cianopsija, akies dirginimas, akių hiperemija. Regėjimo aštrumo sumažėjimas, diplopija, nenormalūs pojūčiai akyje. Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija* (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija*, akipločio defektas*
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni Dažnis nežinomas	Galvos sukimasis. Staigus apkurimas
Kraujagyslių sutrikimai Labai dažni Dažnis nežinomas	Veido ir kaklo paraudimas. Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni	Kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas.
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni Dažni	Viduriavimas, dispepsija. Gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, pilvo išpūtimas, burnos džiūvimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Dažni Dažnis nežinomas	Alopecija, eritema, prakaitavimas naktį. Išbėrimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni Dažni	Galūnių skausmas. Mialgija, nugaros skausmas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Nedažni	Hematurija
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai Nedažni Dažnis nežinomas	Varpos kraujavimas, hematospermija, ginekomastija. Priapizmas, sustiprėjusi erekcija

MedDRA organų sistemų klasės (V. 14.0)	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Karščiavimas.

*Šios vaistinio preparato reakcijos pasireiškė pacientams, kurie sildenafilį vartojo vyrų erekcijos sutrikimams (VES) gydyti.

Vaikų populiacija

Placebu kontroliuojamojo sildenafilio tyrimo, kuriame dalyvavo nuo 1 iki 17 metų pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija, duomenimis, iš viso 174 pacientams taikytas gydymas pagal vartojimo tris kartus per parą planą, vartojant mažą (po 10 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 20 kg, mažą dozę neskirta nei vienam pacientui, kurio kūno svoris buvo ≤ 20 kg), vidutinę (po 10 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 8-20 kg, po 20 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 20-45 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 45 kg) arba didelę sildenafilio dozę (po 20 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 8-20 kg, po 40 mg pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 20-45 kg, po 80 mg pacientams, kurių kūno svoris yra > 45 kg), o 60 pacientų vartojo placebo.

Šio tyrimo su vaikais duomenimis, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų pobūdis iš esmės buvo panašus į nustatytąjį suaugusiesiems (žr. 1 lentelę). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, ≥ 1% dažniu pasireiškę sildenafilį (įvairias dozes) vartojusiems pacientams, > 1% dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo kūno temperatūros padidėjimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kiekvieno 11,5%), vėmimas (10,9%), sustiprėjusi erekcija (įskaitant savaiminę varpos erekciją vyriškosios lyties tiriamiesiems) (9,0%), pykinimas, bronchitas (kiekvieno 4,6%), faringitas (4,0%), rinorėja (3,4%) ir plaučių uždegimas, rinitas (kiekvieno 2,9%).

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebo kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį tęstinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Tiriamųjų, kuriems buvo skirtas aktyvus gydymas sildenafiliu, toliau buvo gydomi tokiu pačiu dozavimo režimu, o per trumpalaikį tyrimą placebo grupei priklausę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu.

Dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta per visą trumpalaikio ir ilgalaikio tyrimų laikotarpį, buvo panašios į pastebėtas per trumpalaikį tyrimą. Nepageidaujamų reakcijų, kurios nustatytos >10% iš 229 sildenafiliu gydytų pacientų (jungtinė įvairių dozių grupė, įskaitant 9 pacientus, kurie nepratę dalyvavimo ilgalaikiame tyrime), buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija (31%), galvos skausmas (26%), vėmimas (22%), bronchitas (20%), faringitas (18%), karščiavimas (17%), viduriavimas (15%) ir gripas, kraujavimas iš nosies (po 12%). Daugelis šių nepageidaujamų reakcijų laikomos lengvomis ar vidutinio sunkumo.

94 (41%) iš 229 tiriamųjų, kurie vartojo sildenafilį, nustatytos sunkios nepageidaujamų reakcijos. Iš 94 tiriamųjų, pranešusių apie sunkias nepageidaujamų reakcijas, 14/55 (25,5%) tiriamųjų buvo mažos dozės grupėje, 35/74 (47,3%) vidutinės dozės grupėje ir 45/100 (45%) didelės dozės grupėje. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai pasireiškę ≥ 1% dažnumu įvairias sildenafilio dozes vartojusiems pacientams buvo pneumonija (7,4%), širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija (po 5,2%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3,1%), dešiniojo skilvelio nepakankamumas, gastroenteritas (po 2,6%), apalpinimas, bronchitas, bronchopneumonija, plautinė arterinė hipertenzija (2,2%), krūtinės skausmas, dantų kariesas (po 1,7%), ir kardiogeninis šokas, virusinis gastroenteritas, šlapimo takų infekcija (po 1,3%).

Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamų reakcijos buvo enterokolitas, traukuliai, padidėjusio jautrumo reakcija, stridoras, hipoksija, neurosensorinis kurtumas ir skilvelinė aritmija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinė ne didesnė kaip 800 mg sildenafilio dozė sveikiems savanoriams sukėlė tokias pat nepageidaujamas reakcijas kaip mažesnės dozės, tačiau jos pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Išgėrus vienkartinę 200 mg dozę, vaistinio preparato veiksmingumas nepadidėjo, bet kilo daugiau nepageidaujamų reakcijų (galvos skausmas, karščio pylimas, galvos svaigimas, dispepsija, nosies užgulimas ir regėjimo sutrikimas).

Vaistinio preparato perdozavus, taikomos, jei reikia, įprastinės palaikomojo gydymo priemonės. Kadangi sildenafilis stipriai prisijungia prie kraujo plazmos baltymų ir nepasišalina su šlapimu, dializė jo klirenso greitinti neturėtų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai, vaistai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, ATC kodas – G04BE03.

Veikimo mechanizmas

Sildenafilis yra stipraus poveikio selektyvus ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) specifinės 5-o tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius. Šis fermentas atsakingas už cGMF skaldymą. FDE5 būna ne tik varpos akytkūnyje, bet ir plaučių kraujagyslėse. Sildenafilis didina cGMF kiekį plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir jas atpalaiduoja. Ligoniams, kurie serga plautine arterine hipertenzija, vaistinis preparatas išplečia plaučių kraujagysles ir mažiau kitas organizmo kraujagysles.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad sildenafilis selektyviai veikia FDE5. FDE5 jis slopina daug stipriau negu kitas žinomas fosfodiesterazes. Nustatyta, kad poveikis FDE5 yra 10 kartų didesnis už poveikį FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje. Didžiausia rekomenduojama sildenafilio dozė FDE5 veikia 80 kartų stipriau nei FDE1, ir 700 kartų stipriau negu FDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ar 11. FDE5 preparatas veikia 4000 kartų stipriau nei FDE3, t. y. cGMF specifinę fosfodiesterazę, kuri svarbi reguliuojant širdies kontraktiliškumą.

Sildenafilio poveikis kraujospūdžiui silpnas, trumpalaikis ir daugeliu atvejų kliniškai nereikšmingas. Sistemine hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, daugiausia vidutinis sistolinis kraujospūdis sumažėjo 9,4 mm Hg, o diastolinis – 9,1 mm Hg, palyginti su pradiniu. Ligoniams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, kurie ilgą laiką vartojo 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą, kraujospūdis sumažėjo mažiau (sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo po 2 mm Hg). Vartojant rekomenduojamą 20 mg dozę tris kartus per parą, sistolinis ar diastolinis kraujospūdis nesumažėjo. Sveikiems savanoriams, išgėrusiems vieną ne didesnę kaip 100 mg sildenafilio dozę, kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta. Ilgą laiką vartojant po 80 mg sildenafilio dozę tris kartus per parą plautine arterine hipertenzija sergantiems ligoniams taip pat kliniškai reikšmingų pokyčių EKG nenustatyta.

Atliktas tyrimas nustatyti išgertos vienkartinės 100 mg sildenafilio dozės poveikį kraujotakai. Jame dalyvavo 14 ligonių, sergančių sunkia širdies vainikinių arterijų liga (VKL) (mažiausiai viena vainikinė arterija buvo susiaurėjusi daugiau kaip 70%). Tyrimo duomenimis, vidutinis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis ramybės metu sumažėjo atitinkamai 7% ir 6%, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą. Vidutinis sistolinis kraujospūdis plaučių arterijose sumažėjo 9%. Poveikio širdies išstumiama kraujo tūriui sildenafilis nedarė, kraujo tėkmės per susiaurėjusias vainikines kraujagysles nesutrikdė.

Kai kuriems ligoniams, išgėrusiems 100 mg sildenafilio dozę, po 1 val. lengvai trumpam sutriko spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimas (pagal *Farnsworth-Munsell* 100 atspalvių testą), tačiau, praėjus 2 valandoms po vartojimo, sutrikimo jau nebuvo. Manoma, kad spalvų skyrimo sutrikimą lemia FDE6, nuo kurios priklauso šviesos perdavimas tinklainėje, slopinimas. Poveikio regėjimo aštrumui ir kontrasto jutimui sildenafilis nedaro. Mažos apimties klinikinio placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 9 pacientai, sergantys ankstyvąja nuo amžiaus priklausoma tinklainės geltonosios dėmės degeneracija, viena 100 mg sildenafilio dozė regos tyrimų (regos aštrumo, Amslerio koordinacinių nustatymo, judančios šviesos spalvų skyrimo, Humprejus perimetrijos ir fotostreso) rodmenų reikšmingai nekeitė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 278 ligoniai, sergantys įvairios kilmės plautine hipertenzija (PAH): pirminė; sukelta jungiamojo audinio ligos; pasireiškusi po chirurginės įgimtų širdies ydų operacijos. Pacientai atsitiktinai paskirti į vieną iš keturių grupių: placebo ar gydymo 20 mg, 40 mg arba 80 mg sildenafilio tris kartus per parą. Iš 278 atsitiktinės atrankos būdu suskirstytų ligonių, 277 ligoniai vartojo ne mažiau kaip vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę. Tyrime dalyvavo 68 (25%) vyrai ir 209 (75%) moterys, kurių vidutinis amžius buvo 49 metai (18-81 metų), per 6 minutes (ėjimo mėginys) nuėjo nuo 100 iki 450 metrų imtinai (vidutiniškai 344 metrus). 175 ligoniams (63%) nustatyta pirminė plautinė hipertenzija, 84 (30%) – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga ir 18 (7%) - PAH po chirurginių įgimtų širdies ydų operacijų. Daugeliu atvejų liga priskirta II (107 iš 277, 39%) ir III (160 iš 277, 58%) funkcinės klasei pagal PSO su 6 minučiųėjimo mėginiu nuo 378 iki 326 metrų atitinkamai; keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (1 iš 277, 0,4%) ir IV (9 iš 277, 3%) funkcinės klasės liga. Ligoniai, kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija nesiekė 45% ir tie, kurių kairiojo skilvelio sutrumpėjimo frakcija nesiekė 0,2, netirti.

Sildenafilio (arba placebo) skirta papildomai ligoniams, jau gydomiems kitų vaistinių preparatų deriniais: antikoagulantais, digoksinu, kalcio kanalų blokatoriais, diuretikais arba deguonimi. Nebuvo leidžiama papildomai vartoti prostaciklino, prostaciklino analogų, endotelio receptorių antagonistų ir arginino maisto papildų. Ligoniai, kuriems prieš tai gydymas bozentanu buvo nesėkmingas, iš tyrimo buvo pašalinti.

Pirmasis efektyvumo tyrimo tikslas – įvertinti, kaip po 12 savaičių pakito 6 minučiųėjimo mėginio (6 MĖM) rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Visų trijų sildenafilio dozių grupių tiriamųjų, palyginti su placebo, 6 MĖM statistiškai reikšmingai pailgėjo. Palyginti su placebo, 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą vartojusių ligonių 6 MĖM pailgėjo atitinkamai 45 metrais ($p < 0,0001$), 46 metrais ($p < 0,0001$) ir 50 metrų ($p < 0,0001$). Poveikis tarp sildenafilio grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, kurių pradinis 6 MĖM buvo < 325 m, veiksmingumas padidėjo vartojant didesnes dozes (palyginti su placebo, pagerėjimas 58 metrais, 65 metrais ir 87 metrais, vartojant atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg dozes tris kartus per parą).

Analizuojant pagal PSO funkcinės klases, nustatytas statistiškai reikšmingas 6 MĖM pailgėjimas 20 mg dozės grupėje. Esant II ar III funkcinės klasei, palyginti su placebo, nustatytas atitinkamai 49 metrų ($p = 0,0007$) ar 45 metrų ($p = 0,0031$) atstumo pailgėjimas.

6 MĖM pagerėjo po 4 gydymo savaičių ir išliko 8 bei 12 savaitę. Tyrimo rezultatai paprastai atitiko prieš tyrimą nustatytus pogrupiuose, sugrupuotuose pagal etiologiją (pirminė ir su jungiamojo audinio liga susijusi plautinė arterinė hipertenzija), PSO funkcinę klasę, lytį, rasę, geografinę padėtį, vidutinį plautinį arterinį kraujospūdį (PAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksą (PKPI).

Palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai sumažėjo visas sildenafilio dozes vartojusių pacientų vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis vPAKS, palyginti su

placebu, buvo atitinkamai -2,7 mm Hg ($p = 0,04$), -3,0 mm Hg ($p = 0,01$) arba -5,1 mm Hg ($p = 0,0001$). Gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis tris kartus per parą poveikis PKP, palyginti su placebo, buvo atitinkamai -178 din.s/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 din.s/cm⁵ ($p = 0,0017$) arba -320 din.s/cm⁵ ($p < 0,0001$). Po 12 savaičių gydymo 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozėmis PKP sumažėjimas procentais (11,2%, 12,9%, 23,3%) buvo proporcingai didesnis nei sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafilio įtaka mirštamumui nežinoma.

Dvyliką savaitę pagerėjimas bent viena PSO funkcinė klase buvo nustatytas didesnei procentinei daliai pacientų visų sildenafilio dozių (t. y. 28%, 36% ir 42% tiriamiesiems, kurie vartojo atitinkamai 20 mg, 40 mg ir 80 mg sildenafilio dozes tris kartus per parą) grupėse, palyginti su placebo grupe (7%). Atitinkami šansų santykiai buvo 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ir 5,75 ($p < 0,0001$).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys anksčiau negydytų pacientų grupėje

Pagrindžiamajame tyrime dalyvavę pacientai galėjo dalyvauti ilgalaikame atviru būdu atliktame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 87% pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Pagrindžiamąjį tyrimą metu sildenafilį vartojo 207 pacientai, o jų ilgalaikis išgyvenamumas buvo vertintas ne trumpiau kaip 3 metus. Šioje populiacijoje išgyvenamumo *Kaplan-Meier* įvertis 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 96%, 91% ir 82%. Pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta II funkcinė klasė pagal PSO, išgyvenamumas 1-ais, 2-ais ir 3-ais metais buvo atitinkamai 99%, 91% ir 84%, o pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta III funkcinė klasė pagal PSO atitinkamai 94%, 90% ir 81%.

Veiksmingumas gydant suaugusiuosius, sergančius plautine arterine hipertenzija (PAH) (kai sildenafilis vartojamas kartu su epoprostenoliu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 267 ligoniai, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH), kurių būklė stabilizuota vartojant epoprostenolį į veną. 212 iš 267 PAH ligonių diagnozuota pirminė plautinė arterinė hipertenzija (79%) ir 55 iš 267 – PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga (21%). Daugelio ligonių liga priskirta II (68 iš 267, 26%) ir III (175 iš 267, 66%) funkcinėi klasei pagal PSO. Keliems ligoniams prieš gydymą diagnozuota I (3 iš 267, 1%) ir IV (16 iš 267, 6%) funkcinės klasės liga. Kelių pacientų (5 iš 267, 2%) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma. Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir vartojo placebo arba sildenafilį (nustatytas dozės didinimas nuo 20 mg iki 40 mg, o vėliau – iki 80 mg tris kartus per parą, jeigu pacientas toleravo) ir kartu epoprostenolį į veną.

Svarbiausia veiksmingumo vertinamoji baigtis – prieš tyrimą buvusių 6 minučių ėjimo mėginio duomenų pokytis per 16 savaičių. Sildenafilio grupės tiriamųjų, palyginti su placebo, per 6 minutes nueinamas atstumas statistiškai reikšmingai pailgėjo. Sildenafilį vartoję ligoniai, palyginti su vartojusiais placebo, nuėjo vidutiniškai 26 metrais toliau (95% PI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo ≥ 325 metrai, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 38,4 metrais toliau. Pacientai, kurių prieš tyrimą nueinamas atstumas buvo < 325 metrų, veikiant sildenafiliui, palyginti su placebo, nuėjo 2,3 metrais toliau. Pacientų, sergančių pirmine PAH, nueinamas atstumas pailgėjo 31,1 metro, palyginti su 7,7 metro pailgėjimu pacientų, sergančių PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga. Atsižvelgus į mažą imties dydį, duomenų skirtumai atsitiktiniu būdu suskirstytuose pogrupiuose gali būti didesni.

Sildenafilį vartojusių pacientų, palyginti su placebo vartojusiais, vidutinis plautinis arterinis kraujospūdis (vPAKS) statistiškai reikšmingai sumažėjo. Gydymo sildenafiliu efektyvumas, palyginti su placebo, buvo -3,9 mm Hg (95% PI: -5,7, -2,1; $p = 0,00003$). Laikotarpis, po kurio paciento klinikinė būklė pablogėjo, buvo antrinė vertinamoji baigtis, apibūdinama kaip laikotarpis, parėjęs nuo suskirstymo į grupes iki pirmųjų klinikinės būklės pablogėjimo reiškinų (paciento mirtis, plaučių persodinimo operacija, gydymo bozentanu pradžia arba klinikinės būklės pablogėjimas, dėl kurio prireikė keisti gydymą epoprostenoliu). Gydymas sildenafiliu, palyginti su placebo, reikšmingai pailgino laikotarpį, po kurio PAH sergančio paciento klinikinė būklė pablogėjo ($p = 0,0074$). Klinikinė būklė pablogėjo 23 placebo grupės tiriamųjų (17,6%), palyginti su 8 sildenafilio grupės tiriamaisiais (6,0%).

Ilgalaikio išgyvenamumo duomenys foninio gydymo epoprostenoliu tyrimo metu

Papildomo gydymo epoprostenoliu tyrime dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti atviru būdu atliekamame ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Trečiaisiais metais 68% pacientų vartojo 80 mg dozę tris kartus per parą. Iš viso 134 pacientai buvo gydyti sildenafiliu pradinio tyrimo metu, o jų ilgalaikio išgyvenamumo būklė buvo įvertinta praėjus ne mažiau kaip 3 metams. Išgyvenimo 1, 2 ir 3 metus *Kaplan-Meier* įvertinys šioje grupėje buvo atitinkamai 92%, 81% ir 74%.

Veiksmingumas ir saugumas gydant PAH sergančius suaugusius pacientus (skiriant kartu su bozentanu)

Klinikiniame atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklu būdu atliktame tyrime dalyvavo 103 kliniškai stabilūs tiriamieji, sergantys plautine arterine hipertenzija (PAH) (II ir III PSO funkcinė klasė), kurie bent tris mėnesius buvo gydyti bozentanu. Kai kurie iš jų sirgo pirmine PAH, o kiti – PAH, susijusia su jungiamojo audinio ligomis. Pacientai atsitiktine tvarka buvo atrinkti į placebo grupę arba į sildenafilio (po 20 mg tris kartus per parą) kartu su bozentanu (po 62,5-125 mg du kartus per parą) vartojusiųjų grupę. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertinti, kaip po 12 savičių pakito 6 MĖM rezultatai, palyginti su buvusiais prieš tyrimą. Tarp sildenafilį (po 20 mg tris kartus per parą) ir placebo vartojusiųjų pacientų reikšmingų 6 MĖM tyrimo rezultatų pokyčių skirtumų, palyginti su buvusiais prieš tyrimą, nebuvo nustatyta (atitinkamai 13,62 m (95% PI: -3,89 – 31,12) ir 14,08 m (95% PI: -1,78 – 29,95)).

6 MĖM skirtumų buvo pastebėta tarp pirmine PAH sergančių pacientų ir pacientų, kurie sirgo su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH. Pirmine PAH sergančių 67 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 26,39 m (95% PI: 10,70 – 42,08) ir 11,84 m (95% PI: -8,83 – 32,52). Tačiau su jungiamojo audinio ligomis susijusia PAH sergančių 36 tiriamųjų vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu, sildenafilio ir placebo grupėse buvo atitinkamai 18,32 m (95% PI: -65,66 – 29,02) ir 17,50 m (95% PI: -9,41 – 44,41).

Nepageidaujami reiškiniai iš esmės buvo panašūs abiejose vaistinėmis preparatais (sildenafiliu kartu su bozentanu arba vien tik bozentanu) gydytų tiriamųjų grupėse ir atitiko žinomus sildenafilio monoterapijos saugumo duomenis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Poveikis PAH sergančių suaugusiųjų mirštamumui

Tyrimas, kuriuo siekta ištirti skirtingų sildenafilio dozių įtaką suaugusiųjų, sergančių PAH, mirštamumui, buvo atliktas pastebėjus didesnę mirštamumo riziką pacientams vaikams, tris kartus per parą vartojusiems didelę sildenafilio dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnę dozę ilgalaikio tęstinio vaikų klinikinio tyrimo metu (žr. toliau Vaikų populiacija – Plautinė arterinė hipertenzija – Ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenys).

Tai buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 385 suaugusieji, sergantys PAH. Pacientai santykiu 1:1:1 atsitiktine tvarka buvo priskirti vienai iš trijų dozavimo grupių (5 mg tris kartus per parą (4 kartus mažesnė nei rekomenduojama dozė), 20 mg tris kartus per parą (rekomenduojama dozė) ir 80 mg tris kartus per parą (4 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė)). Dauguma tiriamųjų buvo dar negydyti nuo PAH (83,4 %). Daugumos tiriamųjų PAH etiologija buvo idiopatinė (71,7 %). Dažniausiai pasitaikanti PSO funkcinė klasė buvo III klasė (57,7 % tiriamųjų). Visos trys gydymo grupės buvo gerai subalansuotos pagal pradinis sluoksnių demografinius duomenis, PAH gydymo istoriją ir PAH etiologiją, taip pat PSO funkcinės klasės kategorijas.

Mirštamumas buvo 26,4 % (n = 34) vartojant 5 mg tris kartus per parą dozę, 19,5 % (n = 25) vartojant 20 mg tris kartus per parą dozę ir 14,8 % (n = 19) vartojant 80 mg tris kartus per parą dozę.

Vaikų populiacija

Plautinė arterinė hipertenzija

Keliuose centruose atliktuose atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuosiuose, paralelinių grupių, dozės ribų nustatymo tyrimuose iš viso dalyvavo 234 nuo 1 iki 17 metų tiriamieji. Tiriamųjų (38% vyriškos ir 62% moteriškos lyties) kūno svoris buvo ≥ 8 kg, jiems buvo diagnozuota pirminė plautinė hipertenzija (PPH) [33%] arba antrinė PAH dėl įgimtos širdies ligos [sisteminės kraujotakos plautinė nuosrūva 37%, koreguojanti chirurginė operacija 30%]. Atliekant šį tyrimą 63 iš 234 (27%) pacientų buvo jaunesni kaip 7 metų (maža sildenafilio dozė = 2, vidutinė dozė = 17, didelė dozė = 28, placebo = 16) ir 171 iš 234 (73%) pacientų buvo 7 metų ar vyresni (maža sildenafilio dozė = 40, vidutinė dozė = 38, didelė dozė = 49, placebo = 44). Daugumai tiriamųjų prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta I (75 iš 234, 32%) ar II (120 iš 234, 51%) funkcinė klasė pagal PSO, mažiau pacientų – III (35 iš 234, 15%) ar IV (1 iš 234, 0,4%) funkcinė klasė ir kelių pacientų (3 iš 234, 1,3%) funkcinė klasė pagal PSO buvo nežinoma.

Pacientams anksčiau nebuvo taikytas specifinis PAH gydymas ir tyrimo metu nebuvo leidžiama vartoti prostaciklino, prostaciklino darinių ir endotelino receptorių blokatorių ir nei vienas nevartojo arginino papildų, nitratų, alfa adrenoreceptorių blokatorių ir stipraus poveikio CYP450 3A4 inhibitorių.

Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikio 16 savaitių gydymo geriamuoju sildenafiliu veiksmingumą vaikams gerinant fizinį pajėgumą, įvertintą širdies ir plaučių fizinio krūvio mėginio (ŠPFKM) tiriamiesiems, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti mėginį ($n = 115$). Antrinės vertinamosios baigtys buvo kraujotakos stebėjimas, simptomų įvertinimas, funkcinė klasė pagal PSO, pagrindinio gydymo pakeitimai ir gyvenimo kokybės įvertinimas.

Tiriamieji buvo paskirti į vieną iš trijų gydymo sildenafiliu grupių: mažos (10 mg), vidutinės (10-40 mg) arba didelės sildenafilio dozės (20-80 mg) vartojimo tris kartus per parą gydymo plano arba placebo. Dozės kiekvienoje grupėje priklausė nuo kūno svorio (žr. 4.8 skyrių). Tiriamųjų, kurie vartojo palaikomųjų vaistinių preparatų (antikoagulantų, digoksiną, kalcio kanalų blokatorių, diuretikų ir [arba] deguonį), dalis prieš pradedant tyrimą buvo panaši gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėje (47,7%) ir placebo grupėje (41,7%).

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo placebo koreguotas procentinis didžiausio VO_2 pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu, įvertintas ŠPFKM gydymo įvairiomis sildenafilio dozėmis grupėse, palyginti su placebo vartojimo grupėje (žr. 2 lentelę). ŠPFKM buvo atlikti iš viso 106 iš 234 (45%) tiriamųjų: tai buvo ≥ 7 metų vaikai, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFK mėginį. Jaunesniems kaip 7 metų vaikams (įvairios sildenafilio dozės = 47, placebo = 16) buvo vertintos tik antrinės vertinamosios baigtys. Vidutinio pradinio didžiausio deguonies tūrio (VO_2) rodmenys gydymo sildenafiliu grupėse buvo panašūs (17,37-18,03 ml/kg/min.) ir šiek tiek didesni placebo grupėje (20,02 ml/kg/min.). Pagrindinės analizės rezultatai (įvairių sildenafilio dozių grupėse, plg. su placebo) buvo statistiškai nereikšmingi ($p = 0,056$) (žr. 2 lentelę). Nustatytas skirtumas tarp vidutinio dydžio sildenafilio dozės ir placebo buvo 11,33% (95% PI: 1,72-20,94) (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Placebu koreguotas didžiausio $VO_2\%$ pokytis, palyginti su pradiniu, veiklaus preparato vartojusiųjų grupėje

Gydymo grupė	Nustatytas skirtumas	95% pasikliautinis intervalas
Maža dozė ($n=24$)	3,81	-6,11, 13,73
Vidutinė dozė ($n=26$)	11,33	1,72, 20,94
Didelė dozė ($n=27$)	7,98	-1,64, 17,60

Gydymo grupė	Nustatytas skirtumas	95% pasikliautinis intervalas
Jungtinė įvairių dozių grupė (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60
<i>n=29 placebo grupėje</i>		

Rodmenys, remiantis ANCOVA, koreguoti atsižvelgiant į pradinį didžiausio VO₂, etiologijos ir kūno svorio grupės kovariacijos kintamuosius.

Buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indekso (PKPI) ir vidutinio plautinio arterinio kraujospūdžio (vPAK) pagerėjimas. Ir vidutinės, ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas PKPI sumažėjimas, palyginti su placebo, atitinkamai 18% (95% PI: nuo 2% iki 32%) ir 27% (95% PI: nuo 14% iki 39%), o mažos dozės grupėje šis rodiklis reikšmingai nesiskyrė nuo placebo (2% skirtumas). Vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse nustatytas vPAK pokytis, palyginti su pradiniu ir lyginant su placebo, buvo atitinkamai -3,5 mmHg (95% PI: -8,9, 1,9) ir -7,3 mm Hg (95% PI: -12,4, -2,1), o mažos dozės grupėje šio rodiklio skirtumas, palyginti su placebo, buvo mažas (1,6 mmHg skirtumas). Visose trijose gydymo sildenafiliu grupėse, palyginti su placebo, buvo nustatytas širdies indekso pagerėjimas: mažos, vidutinės ir didelės dozės grupėse atitinkamai 10%, 4% ir 15%.

Reikšmingas funkcinės klasės pagerėjimas buvo nustatytas tik tiriamiesiems, kurie vartojo didelę sildenafilio dozę, palyginti su placebo. Šansų santykis mažos, vidutinės ir didelės sildenafilio dozės grupėse, palyginti su placebo, buvo atitinkamai 0,6 (95% PI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% PI: 0,75, 6,69) ir 4,52 (95% PI: 1,56, 13,10).

Ilgalaikio testinio tyrimo duomenys

Iš 234 vaikų populiacijos tiriamųjų, gydytų per trumpalaikį, placebo kontroliuojamą tyrimą, į ilgalaikį testinį tyrimą buvo įtraukta 220 tiriamųjų. Placebo grupėje buvę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti gydyti sildenafiliu; ≤20 kg sveriantys tiriamieji buvo įtraukti į vidutinės ar didelės dozės grupes (1:1), o >20 kg sveriantys tiriamieji – mažos, vidutinės arba didelės dozės grupes (1:1:1). Iš 229 tiriamųjų, kuriems buvo skirta sildenafilio, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 55, 74 ir 100 tiriamųjų. Bendra atskirų tiriamųjų trumpalaikio ir ilgalaikio gydymo trukmė nuo dvigubai aklo tyrimo pradžios svyravo nuo 3 iki 3129 dienų. Sildenafilio grupės vidutinė gydymo sildenafiliu trukmė buvo 1696 dienos (išskyrus 5 tiriamuosius, per dvigubai aklą tyrimą vartojusius placebo ir negydytus per ilgalaikį testinį tyrimą).

Išgyvenimo trečiaisiais metais Kaplano ir Mejerio įvertis pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo > 20 kg, mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94%, 93% ir 85%. Pacientams, kurių pradinė kūno masė buvo ≤ 20 kg, išgyvenimo įvertis vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 94% ir 93% (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vykdant tyrimą pranešta apie 42 mirties atvejus gydymo metu arba tolesnio išgyvenimo stebėjimo laikotarpiu. 37 mirties atvejai įvyko prieš duomenų stebėjimo komitetui nusprendžiant titruoti tiriamųjų dozę į mažesnę, dėl nustatyto didelio mirtingumo vartojant didesnes sildenafilio dozes. 37 mirčių atveju, mirtingumo skaičius (%) sildenafilio mažos, vidutinės ir didelės dozių grupėse buvo atitinkamai 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ir 22/100 (22%). Vėliau pranešta apie dar 5 mirties atvejus. Mirties priežastys buvo susijusios su PAH. PAH sergantiems vaikų populiacijos pacientams negalima skirti didesnių nei rekomenduojama dozių (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didžiausias VO₂ buvo įvertintas praėjus 1 metams nuo placebo kontroliuojamo tyrimo pradžios. 59 iš 114 (52%) sildenafiliu gydytų tiriamųjų, kurie pagal išsivystymą sugebėjo atlikti ŠPFKM, nebuvo jokio didžiausio VO₂ pablogėjimo, palyginti su sildenafilio vartojimo pradžia. Atliekant vertinimą po pirmųjų metų rezultatai buvo panašūs: 191 iš 229 tiriamųjų (83%), kurie vartojo sildenafilį, funkcinė klasė pagal PSO išliko ta pati arba pagerėjo.

Naujagimių išliekanti plautinė hipertenzija

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dviejų lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas atliktas su 59 naujagimiais, sergančiais naujagimių išliekančia plautine hipertenzija (NIPH) arba hipoksiniu kvėpavimo nepakankamumu (HKN) esant NIPH rizikai, kai oksigenacijos indeksas (OI) yra nuo >15 iki <60 . Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti i.v. leidžiamo sildenafilio veiksmingumą ir saugumą, jo skiriant kartu su inhaliuojamu azoto oksidu (iNO), palyginti tik su iNO.

Gretutinės pirminės vertinamosios baigtys buvo gydymo nesėkmės rodiklis (apibūdintas kaip papildomo NIPH gydymo poreikis), ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis arba mirtis tyrimo laikotarpiu; taip pat gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės. Gydymo nesėkmės rodiklių skirtumas, lyginant abi gydymo grupes, buvo statistiškai nereikšmingas (27,6 % iNO + i.v. sildenafilio grupėje ir 20,0 % iNO + placebo grupėje). Abiejose grupėse pacientams, nepatyrusiems gydymo nesėkmės, nustatyta vienoda vidutinė gydymo iNO trukmė po i.v. tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios, kuri siekė maždaug 4,1 paras.

Pranešta, kad gydymo metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje pasireiškė atitinkamai 22 (75,9 %) ir 7 (24,1 %) tiriamiesiems, o iNO + placebo grupėje – atitinkamai 19 (63,3 %) ir 2 (6,7 %) tiriamiesiems. Dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo hipotenzija (8 [27,6 %] tiriamieji), hipokalemija (7 [24,1 %] tiriamieji), anemija bei gydymo nutraukimo sindromas (po 4 [13,8 %] tiriamuosius) ir bradikardija (3 [10,3 %] tiriamieji) iNO + i.v. sildenafilio gydymo grupėje ir pneumotoraksas (4 [13,3 %] tiriamieji), anemija, edema, hiperbilirubinemija, C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas bei hipotenzija (po 3 [10,0 %] tiriamuosius) iNO + placebo gydymo grupėje (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sildenafilis greitai absorbuojamas. Kai preparato išgeriama nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro po 30-120 min. (vidutiniškai po 60 min.). Vidutinis absoliutus išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas yra 41% (25-63%). Geriant 20-40 mg sildenafilio tris kartus per parą, sildenafilio AUC ir C_{max} didėja proporcingai didėjant dozei. Geriant 80 mg tris kartus per parą sildenafilio koncentracija plazmoje didėja labiau - neproporcingai pagal dozę. Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie geria 80 mg tris kartus per parą, organizme sildenafilio vidutinis biologinis prieinamumas yra 43% (90% PI: 27%–60%) didesnis nei geriančių mažesnes dozes.

Sildenafilį vartojant su maistu, absorbcijos greitis mažėja (t_{max} vidutiniškai pailgėja 60 minučių), o C_{max} sumažėja vidutiniškai 29%, tačiau absorbcijos laipsnis smarkiai nepakinta (AUC sumažėja 11%).

Pasiskirstymas

Vidutinis sildenafilio pasiskirstymo tūris (V_{ss}) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 105 l. Tai rodo, kad, vaistinis preparatas pasiskirsto audiniuose. Geriant 20 mg tris kartus per parą, vidutinė didžiausia sildenafilio, kai jo apykaita pusiausvyrinė, koncentracija plazmoje būna maždaug 113 ng/ml. Maždaug 96% sildenafilio ir svarbiausio jo kraujyje cirkuliuojančio N-desmetilmetabolito prisijungia prie kraujo baltymų. Junginasis prie baltymų nepriklauso nuo bendrosios vaisto koncentracijos.

Biotransformacija

Sildenafilį daugiausia metabolizuoja CYP3A4 (pagrindinis metabolizmo būdas) ir CYP2C9 (nepagrindinis metabolizmo būdas) kepenų mikrosomų izofermentai. Svarbiausias kraujyje esantis metabolitas susidaro sildenafilio N-demetilimo metu. Šio metabolito selektyvus poveikis fosfodiesterazei yra panašus į sildenafilio, o jo poveikis FDE5 *in vitro* 50% silpnesnis už sildenafilio. N-desmetilmetabolitas metabolizuojamas toliau, galutinis jo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 4 val. Ligonų, sergančių plautine arterine hipertenzija, N-desmetilmetabolito koncentracija sudaro

maždaug 72% sildenafilio, vartojamo po 20 mg tris kartus per parą (sudaro 36% sildenafilio farmakologinio poveikio). Kokią įtaką tai turi veiksmingumui, nežinoma.

Eliminacija

Bendras sildenafilio klirensas organizme yra 41 l/val., galutinis pusinės eliminacijos laikas - 3-5 val. Išgerto ar sušvirkšto į veną sildenafilio daugiausia išsiskiria metabolitų pavidalu su išmatomis (maždaug 80% išgertos dozės), kita dalis – su šlapimu (maždaug 13% išgertos dozės).

Farmakokinetika atskirų grupių ligonių organizme

Senyvi žmonės

Sveikų senyvų savanorių (65 metų ar vyresnių) organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, todėl nepakitusio vaistinio preparato ir veikliojo N-desmetilmetabolito koncentracija kraujo plazmoje buvo maždaug 90% didesnė už sveikų jaunesnių (18-45 metų) savanorių. Dėl skirtingo jungimosi prie kraujo plazmos baltymų, kuris priklauso nuo amžiaus, laisvojo sildenafilio koncentracija kraujyje buvo maždaug 40% didesnė.

Inkstų nepakankamumas

Savanorių, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas – 30-80 ml/min.), organizme vienos išgertos 50 mg sildenafilio dozės farmakokinetika nepakito. Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), savanorių organizme sildenafilio klirensas sumažėjo, dėl to buvo didesni AUC ir C_{max} (atitinkamai 100 % ir 88 %), negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių inkstų veikla normali. Be to, N-desmetilmetabolito AUC bei C_{max} (atitinkamai 200% ir 79%) sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atvejais gerokai padidėjo, palyginti su normalia inkstų funkcija.

Kepenų nepakankamumas

Lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A ir B klasė pagal *Child-Pugh*) sergančių savanorių organizme sildenafilio klirensas buvo mažesnis, dėl to AUC buvo 85%, C_{max} – 47 % didesni negu tokio pat amžiaus savanorių, kurių kepenų veikla normali, organizme. Be to, N-desmetilmetabolito AUC ir C_{max} asmenų, sergančių kepenų ciroze, organizme buvo statistiškai reikšmingai didesnės (atitinkamai 154% ir 87%), palyginti su tų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Ir sildenafilio, ir jo svarbiausio metabolito farmakokinetikos rodmenys aiškiai su *Child-Pugh* klase nesisiejo. Pacientų, kurių kepenų veikla labai sutrikusi, organizme sildenafilio farmakokinetika netirta.

Populiacijos farmakokinetika

Plautine arterine hipertenzija sergančių ligonių, kurie vartojo tiriamąsias 20–80 mg dozes tris kartus per parą, organizme vidutinė pusiausvyrinės apykaitos koncentracija buvo 20–50% didesnė nei sveikų savanorių. Palyginti su sveikų savanorių, C_{min} buvo dvigubai didesnė. Abu parametrai rodo, kad ligonių, sergančių plautine arterine hipertenzija, organizme klirensas yra mažesnis ir (arba) išgerto sildenafilio biologinis prieinamumas didesnis nei sveikų savanorių.

Vaikų populiacija

Analizuojant sildenafilio farmakokinetikos savybių pacientų organizme klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai, duomenis, nustatyta, kad kūno svoris yra geras prognostinis rodmuo, pagal kurį galima numatyti vaistinio preparato ekspoziciją vaiko organizme. Nustatyta, kad sildenafilio koncentracijos plazmoje pusinio periodo kitimo ribos yra nuo 4,2 iki 4,4 valandos, kai kūno svoris svyruoja nuo 10 kg iki 70 kg, ir nebūna jokių skirtumų, kurie galėtų būti kliniškai reikšmingi. Išgėrus vienkartinę 20 mg sildenafilio dozę, C_{max} pacientų, kurių kūno svoris buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 49, 104 ir 165 ng/ml. Išgėrus vienkartinę 10 mg sildenafilio dozę, C_{max}

pacientų, kurių kūno svoris buvo 70 kg, 20 kg ir 10 kg, organizme buvo atitinkamai 24, 53 ir 85 ng/ml. Nustatytas t_{max} buvo maždaug 1 valanda ir beveik nepriklausė nuo kūno svorio.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkių jaunikliams, kuriems prieš ir po atsivedimo duota 60 mg/kg sildenafilio, sumažėjo vados skaičius, buvo mažesnis jauniklių svoris pirmąją parą ir daugiau jų neišgyveno ketvirtąją parą, kai ekspozicija buvo maždaug penkiasdešimt kartų didesnė už žmogaus, vartojančio 20 mg tris kartus per parą dozę. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pasireiškė tik tai tokiu atveju, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią žmogaus organizme, todėl klinikai tokio poveikio reikšmė yra maža.

Nebuvo jokių nepageidaujamų reakcijų, kurios galėtų turėti klinikinės reikšmės gydymui, pasireiškusių gyvūnams esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms, kurių nebuvo pastebėta klinikinių tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (PH 102)
Kalcio vandenilio fosfatas
Kroškarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 6 mPas
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC-Al lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 90 arba 300 plėvelė dengtų tablečių.
PVC-Al perforuotų vienadozių lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 90 x 1 plėvelė dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 15 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Mysildecard 20 mg plėvele dengtos tabletės
sildenafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 plėvele dengtų tablečių
300 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Mysildecard 20 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mysildecard 20 mg plėvele dengtos tabletės
sildenafilis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viartis Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mysildecard 20 mg plėvele dengtos tabletės sildenafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mysildecard ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mysildecard
3. Kaip vartoti Mysildecard
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mysildecard
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mysildecard ir kam jis vartojamas

Mysildecard sudėtyje yra veikliosios medžiagos sildenafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, grupei.

Mysildecard išplečia plaučių kraujagysles ir sumažina kraujospūdį plaučiuose.

Mysildecard gydomi suaugusieji bei vaikai ir paaugliai nuo 1 iki 17 metų, kuriems diagnozuotas padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (plautinė arterinė hipertenzija).

2. Kas žinotina prieš vartojant Mysildecard

Mysildecard vartoti negalima:

- jeigu yra alergija sildenafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra nitratų arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui, amilo nitrato („pokšninčio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės skausmui (krūtinės anginos priepuoliams) šalinti. Mysildecard gali labai sustiprinti jų poveikį. Jeigu vartojote minėtų vaistų, pasakykite gydytojui. Jei abejojate, kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką;
- jeigu Jūs vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, sildenafilis) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui;
- jeigu neseniai Jums buvo insultas, širdies priepuolis arba sergate sunkia kepenų liga ar yra labai mažas kraujospūdis (< 90/50 mm Hg);
- jeigu vartojate vaistų grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolą ar itrakonazolą arba vaistų, kurių sudėtyje yra ritonaviro (nuo ŽIV sukeltos ligos);
- jeigu praeityje buvote netekęs regėjimo dėl akies nervo aprūpinimo krauju sutrikimo, kuris vadinamas ne arterito sukelta priekine išemine regos nervo neuropatija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Mysildecard, jeigu

- ligą sukėlė labiau venų, o ne arterijų užsikimšimas arba susiaurėjimas plaučiuose;
- sergate sunkia širdies liga;
- yra sutrikusi Jūsų kraują išstumiančių širdies kamerų funkcija;
- yra padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse;
- ramybėje yra mažas kraujospūdis;
- netekote daug skysčių (dehidracija). Tai gali pasireikšti gausiai prakaituojant arba geriant per mažai skysčių. Taip gali atsitikti karščiuojant, vemiant arba viduriuojant dėl ligos;
- sergate reta paveldima akių liga (*pigmentinių retinitu*);
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas (*pjautuvo pavidalo ląstelių anemija*), kraujo ląstelių vėžys (*leukemija*), kaulų čiulpų vėžys (*dauginė mieloma*), kokia nors varpos liga arba deformacija;
- šiuo metu yra skrandžio opa, kraujo krešėjimo sutrikimas (pvz., hemofilija) arba būna kraujavimų iš nosies;
- vartojate vaistus nuo erekcijos sutrikimo.

Gydant vyrų erekcijos funkcijos sutrikimą (EFS), vartojant FDE5 inhibitorius, įskaitant sildenafilį, buvo pranešta apie tokį šalutinį poveikį regėjimui, kurio dažnis nežinomas: atsiradusį dalinį, staigų, laikiną ar nuolatinį regėjimo viena ar abiem akimis susilpnėjimą arba apakimą.

Jeigu staiga susilpnėja regėjimas arba apankate, **nutraukite Mysildecard vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie užsitęsusią ir kartais skausmingą erekciją vyrams, po sildenafilio vartojimo. Jeigu erekcija Jums tęsiasi ilgiau nei 4 valandas, **nutraukite Mysildecard vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją** (taip pat žr. 4 skyrių).

Specialūs nurodymai pacientams, sergantiems inkstų arba kepenų liga

Jeigu yra sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, turite pasakyti savo gydytojui, nes gydytojui gali tekti keisti vaisto dozę.

Vaikams

Mysildecard negalima vartoti jaunesniems kaip 1 metų kūdikiams.

Kiti vaistai ir Mysildecard

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Vaistai, kurių sudėtyje yra nitrato arba azoto oksido donorų, pavyzdžiui: amilo nitrato („pokšinio“ preparato). Šie vaistai dažnai vartojami krūtinės anginos priepuoliams arba krūtinės skausmui šalinti (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Mysildecard“).
- Pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui, jeigu jau vartojate riociguatą (žr. 2 skyrių).
- Vaistai plautinei hipertenzijai gydyti (pvz., bozentanas, iloprostas).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra jonažolės (vaistažolių preparatai), rifampicino (vartojamo bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti), karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio (be kitų sutrikimų, vartojamų epilepsijai gydyti).
- Vaistai, kurie mažina kraujo krešėjimą (pvz., varfarinas), nors jokio šalutinio poveikio nepasireiškė.
- Vaistai, kurių sudėtyje yra eritromicino, klaritromicino, telitromicino (šie antibiotikai vartojami kai kurių bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti), sakvinaviro (gydoma ŽIV sukelta liga) ar nefazodono (gydoma depresija), nes gali tekti keisti dozę.
- Alfa adrenoreceptorių blokatoriai (pvz., doksazosinas) padidėjusiam kraujospūdžiui ir priešinės liaukos (prostatos) sutrikimams gydyti, nes šiuos du vaistus vartojant kartu, gali atsirasti kraujospūdžio sumažėjimo simptomų (pvz., galvos svaigimas, svaigulys).
- Vaistai, kurių sudėtyje yra sakubitrilo / valsartano, vartojami širdies nepakankamumui gydyti.

Mysildecard vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydantis Mysildecard, negalima gerti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Mysildecard negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina.

Mysildecard negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, išskyrus moteris, kurios naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą.

Į motinos pieną prasiskverbia labai nedidelis Mysildecard kiekis ir nesitikima, kad tai pakenktų Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mysildecard gali sukelti galvos svaigimą ir gali pabloginti regėjimą. Prieš vairuodami ir valdydami mechanizmus, pasitikrinkite, ar vaistas nesukėlė tokio poveikio.

Mysildecard sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Mysildecard

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė suaugusiems yra po 20 mg tris kartus per parą (kas 6-8 valandas); ją reikia išgerti valgant arba be maisto.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams nuo 1 iki 17 metų yra arba po 10 mg tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra ≤ 20 kg, arba po 20 mg tris kartus per parą vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra > 20 kg. Dozė reikia išgerti valgant arba be maisto. Didesnių dozių vaikams vartoti negalima. Šį vaistą reikia vartoti tik tokiu atveju, jei skiriama dozė yra 20 mg tris kartus per parą. Pacientams, kurių kūno masė ≤ 20 kg ir tiems jaunesniems pacientams, kurie negali nuryti tablečių, labiau tinkamos gali būti kitos farmacinės formos.

Ką daryti pavartojus per didelę Mysildecard dozę?

Negalima gerti daugiau vaisto negu skyrė gydytojas.

Jeigu išgėrėte per daug vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pavartojus per daug Mysildecard, gali padidėti žinomo šalutinio poveikio pasireiškimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Mysildecard

Jeigu pamiršote išgerti Mysildecard, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Toliau vaistą vartokite taip, kaip paskirta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Mysildecard

Staiga nutraukus gydymą Mysildecard, ligos simptomai gali pablogėti. Vartokite Mysildecard tiek laiko, kiek liepė gydytojas. Iki gydymo Mysildecard pabaigos likus kelioms dienoms, gydytojas lieps vartoti mažesnę dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, turite nutraukti Mysildecard vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją (taip pat žr. 2 skyrių):

- jeigu pasireiškia staigus regėjimo susilpnėjimas arba apakimas (dažnis nežinomas);
- jeigu pasireiškia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas. Buvo pranešta, kad sildenafilį vartojantiems vyrams pasireiškė ilgalaikė skausminga erekcija (dažnis nežinomas).

Suaugusiesiems

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo galvos skausmas, veido paraudimas, virškinimo sutrikimas, viduriavimas ir rankų ar kojų skausmas.

Dažnai pasireiškęs (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis: poodinio audinio infekcija, panašūs į gripo simptomai, prienosinių ančių uždegimas, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), skysčių susikaupimas organizme, miego sutrikimas, nerimas, migrena, drebulys, į dilgčiojimą panašus jautimas, deginimo pojūtis, lytėjimo jautimo susilpnėjimas, kraujavimas į akies dugną, poveikis regėjimui, miglotas matymas, padidėjęs akių jautrumas šviesai, poveikis spalvų matymui, akių dirginimas, akių pasruvimas krauju ar akių paraudimas, galvos sukimasis, bronchitas, kraujavimas iš nosies, skystos išskyros iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, skrandžio uždegimas, skrandžio ir žarnyno uždegimas (gastroenteritas), rėmuo, hemorojus, pilvo išsipūtimas, burnos džiūvimas, plaukų slinkimas, odos paraudimas, prakaitavimas naktį, raumenų skausmas, nugaros skausmas, kūno temperatūros padidėjimas.

Nedažnai pasireiškęs (gali pasireikšti 1 iš 100 žmonių) šalutinis poveikis: regėjimo aštrumo sumažėjimas, dvejinimasis, nenormalūs pojūčiai akyse, varpos kraujavimas, kraujas spermoje ir/ar šlapime, ir vyrų krūtų padidėjimas.

Be to, nežinomu dažnumu buvo pranešta apie odos išbėrimo, staigus klausos susilpnėjimo ar prikurtimo ir kraujospūdžio sumažėjimo atvejus (dažnio negalima nustatyti pagal turimus duomenis).

Vaikams ir paaugliams

Dažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) sunkus šalutinis poveikis buvo plaučių uždegimas, širdies nepakankamumas, dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, su širdies veikla susijęs šokas, aukštas kraujospūdis plaučiuose, krūtinės skausmas, apalpinimas, kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, skrandžio ir plonosios žarnos virusinis uždegimas, šlapimo takų infekcija ir dantų skylutės.

Nedažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) su gydymu susijęs sunkus šalutinis poveikis buvo alerginė reakcija (pvz., odos bėrimas, veido, lūpų ir liežuvio tinimas, gargimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas), traukuliai, netvarkingas širdies plakimas, klausos pablogėjimas, dusulys, virškinimo trakto uždegimas, gargimas dėl sutrikusio oro patekimo.

Labai dažnai pasireiškęs (galintis paveikti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo galvos skausmas, vėmimas, gerklės infekcija, karščiavimas, viduriavimas, gripas ir kraujavimas iš nosies.

Dažnai pasireiškęs (galintis paveikti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) šalutinis poveikis buvo pykinimas, erekcijos sustiprėjimas, plaučių uždegimas ir sloga.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mysildecard

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mysildecard sudėtis

- Veiklioji medžiaga – sildenafilis. Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg sildenafilio (citrato pavidalo).
- Pagalbinės medžiagos
Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (PH 102), kalcio vandenilio fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska (žr. 2 skyrių „Mysildecard sudėtyje yra natrio“) ir magnio stearatas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė (6 mPas), titano dioksidas (E 171) ir triacetinas.

Mysildecard išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mysildecard - baltos apvalios plėvelė dengtos tabletės. Vienoje tabletės pusėje įspausta M kitoje - SL virš 20. Tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėse po 90, 300 ir (90 × 1) tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

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

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

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

Viatis Hellas LTD

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

SIA G.L. Pharma Riga

Tel: +371 67887140

Luxembourg/Luxemburg

Viatis Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare 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

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

Aurobindo Pharma Romania SRL

Tel: 004021 361 1011

SlovenijaViatis 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

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Jame taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.