

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mysildecard 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg sildenafilā (sildenafil) (citrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, apaļa, abpusēji izliekta, apvalkota tablete (ar aptuveni 6,5 mm diametru) ar iegravētu burtu M vienā pusē un burtiem SL un ciparu 20 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

II un III funkcionālās klases (PVO) pulmonālas arteriālas hipertensijas pieaugušu pacientu ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes kapacitāti. Efektivitāte pierādīta pacientiem ar primāru pulmonālu hipertensiju un pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar saistaudu slimību.

Pediatriskā populācija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem. Ir pierādīta efektivitāte attiecībā uz uzlabotu slodzes toleranci vai plaušu hemodinamiku pacientiem ar primāru plaušu hipertensiju un plaušu hipertensiju, kas saistīta ar iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā. Ja, neskatoties uz Mysildecard lietošanu, klīniskais stāvoklis pasliktinās, tad jāapsver alternatīvas terapijas iespējas.

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 20 mg trīs reizes dienā (*ter in die*; TID). Ja pacients ir aizmirsis lietot Mysildecard, tad ārstiem jāiesaka lietot Mysildecard, tiklīdz tas ir iespējams, un tad jāturpina lietot parastās devas. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto.

Pediatriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz 17 gadiem):

Pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ieteicamā deva ir 10 mg trīs reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un 20 mg trīs reizes dienā pacientiem ar ķermeņa masu > 20 kg. Pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Jaunākiem pacientiem nedrīkst lietot 20 mg tabletes, ja ir nozīmēts lietot 10 mg

TID. Pacienti ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un jaunākiem pacientiem, kuriem tabletes norīšana var sagādāt grūtības, ir pieejamas citas zāļu formas.

Lietošana kopā ar citām zālēm

Kopumā, jebkura devas pielāgošana jāveic tikai pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā būtu apsverama, ja sildenafilu lieto pacients, kurš jau saņem CYP3A4 inhibitorus, kā, piemēram, eritromicīnu vai sahinavīru. Zemākas devas pielāgošana līdz 20 mg vienu reizi dienā ieteicama gadījumā, ja vienlaikus lieto stipras iedarbības CYP3A4 inhibitorus kā, piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu un nefazodonu. Par sildenafilu vienlaikus lietošanu ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem skatīt 4.3. apakšpunktu. Sildenafilu devas pielāgošana var būt nepieciešama, ja to lieto vienlaikus ar CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā efektivitāte, kas noteikta pēc 6 minūšu iešanas testa, gados vecākiem pacientiem var būt zemāka.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, tostarp smagas pakāpes nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija nav labi panesama, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (A vai B klase pēc *Child-Pugh*) sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Tikai tad, ja terapija netiek labi panesta, pēc rūpīgas ieguvuma-riska izvērtēšanas, jāapsver samazinātas devas pielāgošana līdz 20 mg divas reizes dienā.

Sildenafilis ir kontrindicēts pacientiem ar smagas pakāpes aknu bojājumu (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (bērni līdz 1 gada vecumam un jaundzimušie)

Ārpus reģistrētām indikācijām, sildenafilu nedrīkst lietot jaundzimušajiem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju, jo risks pārsniedz ieguvumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sildenafilu drošums un efektivitāte citos apstākļos bērniem līdz 1 gada vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Terapijas pārtraukšana

Ierobežoti dati nosaka, ka pēkšņa sildenafilu lietošanas pārtraukšana nesaistās ar atgriezenisku pulmonālās arteriālās hipertensijas pasliktināšanos. Tomēr, lai izvairītos no iespējamās pēkšņas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās zāļu atcelšanas laikā, apsverama pakāpeniska devas samazināšana. Terapijas pārtraukšanas periodā ieteicams pastiprināt uzraudzību.

Lietošanas veids

Mysildecard ir paredzēts tikai iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto ar 6 līdz 8 stundu intervālu maltītes laikā vai starp ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kombinācija ar slāpekļa oksīda donoriem (piemēram, amilnitrītu) vai nitrātiem jebkurā formā nitrātu hipotensīvā efekta dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Guanilātciklāzes stimulatoru, kā riociguats, vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Kombinācija ar spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem nearerētiskās priekšējās išēmiskās optiskās neiropātijas (NPION) dēļ ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to, vai šī epizode ir vai nav bijusi saistībā ar iepriekšēju PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafilu lietošanas drošums nav pētīts, un tādēļ tā lietošana ir kontrindicēta sekojošām pacientu grupām:

- smagas pakāpes aknu darbības traucējumi,
- nesen pārciests insults vai miokarda infarkts,
- smaga hipotensija (asinsspiediens < 90/50 mmHg) terapijas uzsākšanas brīdī.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sildenafilu efektivitāte nav tikusi noteikta pacientiem ar smagu pulmonālo arteriālo hipertensiju (IV funkcionālā klase). Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas rekomendēta šīs slimības smagas stadijas ārstēšanai (piemēram, epoprostenols) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Sildenafilu ieguvuma/riska attiecība nav noteikta pacientiem ar I funkcionālās klases (PVO) pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Ir veikti pētījumi par sildenafilu lietošanu primārās (idiopātiskās) pulmonālās arteriālās hipertensijas gadījumā, kā arī pie primārās PAH formām, kas saistītas ar saistaudu slimību vai iedzimtu sirds slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sildenafilu neiesaka citu PAH formu ārstēšanai.

Ilgtermiņa pediatriskā pētījuma pagarinājumā palielināts nāves gadījumu skaits tika novērots pacientiem, kuri lietoja augstākas devas nekā rekomendēts. Tādēļ pediatriskiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot augstākas devas nekā rekomendēts (skatīt arī 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilu lietošanas drošums nav pētīts pacientiem ar zināmu pārmantotu deģeneratīvu tīklenes slimību, piemēram, *retinitis pigmentosa* (nelielai daļai šo pacientu ir tīklenes fosfodiesterāžu ģenētisks defekts), tādēļ šiem pacientiem sildenafilu lietošana nav ieteicama.

Vazodilatācijas efekts

Nozīmējot sildenafilu, ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, piemēram, pacientiem ar hipotensiju, pacientiem ar šķidruma zudumu, izteiktu kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju vai veģetatīvu disfunkciju, varētu negatīvi ietekmēt sildenafilu viegls līdz mēreni izteikts vazodilatācijas efekts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā riska faktori

Sildenafilu lietošanas pēcreģistrācijas periodā vīriešiem ar erektilu disfunkciju, saņemti ziņojumi par smagiem kardiovaskulāriem notikumiem, ieskaitot miokarda infarktu, nestabilu stenokardiju, pēkšņus

kardiālu nāvi, ventrikulāru aritmiju, cerebrovaskulāru hemorāģiju, tranzitoru išēmisku lēkmi, hipertensiju un hipotensiju, kas laika ziņā sakrituši ar sildenafilu lietošanu. Lielākai daļai, taču ne visiem no šiem pacientiem jau iepriekš bijuši kardiovaskulāras slimības riska faktori. Liela daļa šo atgadījumu notikuši dzimumakta laikā vai tūlīt pēc tā, bet daži radušies drīz pēc sildenafilu lietošanas, vēl nestājoties dzimumattiecībās. Nav iespējams precīzi pateikt, vai šie atgadījumi ir tieši saistīti ar sildenafilu lietošanu, vai radušies citu faktoru ietekmē.

Priapisms

Sildenafilu lietojams piesardzīgi pacientiem, kam ir dzimumlocekļa anatomiska deformācija (piemēram, angulācija, kavernoza fibroze vai *Peyronie's* slimība), kā arī pacientiem, kam ir kāds no stāvokļiem, kurš var veicināt priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leukēmija).

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņots par ilgstošu erekciju un priapismu sildenafilu lietošanas laikā. Ja erekcija ilgst vairāk kā 4 stundas, pacientam nekavējoties jādūdz medicīniska palīdzība. Ja priapismu neārstē nekavējoties, var tikt bojāti dzimumlocekļa audi un rasties neatgriezeniska impotence.

Vazo-okluzīvas krīzes pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju

Sildenafilu nedrīkst lietot pacientiem ar plaušu hipertensiju, kuru izraisa sirpjveida šūnu anēmija. Klīniskajā pētījumā vazo-okluzīvo krīžu gadījumi, kas prasīja hospitalizāciju, sildenafilu pacientiem bija biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo, kā rezultātā pētījumu vajadzēja priekšlaicīgi pārtraukt.

Redzes defekti

Ir saņemti spontānie ziņojumi par redzes traucējumiem, kas tika saistīti ar sildenafilu un citu PDE5 inhibitoru lietošanu. Ir saņemti spontānie ziņojumi un ziņojumi no novērojuma pētījuma par nearerītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju, kas ir reti sastopams stāvoklis, un kas tika saistīts ar sildenafilu un citu PDE5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēkšņa redzes traucējuma gadījumā jāpārtrauc zāļu lietošana un jāapsver alternatīva terapija (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Alfa blokatori

Sildenafilu un alfa blokatoru vienlaikus lietošana nedomājamam jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai samazinātu posturālās hipotensijas rašanās iespēju, pacientam, kurš saņem alfa blokatoru terapiju, pirms sildenafilu terapijas sākuma jābūt hemodinamiski stabilam. Ārstam jāizskaidro pacientam, ko darīt, ja viņam rodas posturālās hipotensijas simptomi.

Asinsreces traucējumi

Pētījumi *in vitro* ar cilvēka trombocītiem rāda, ka sildenafilu potenciāli nātrija nitroprusīda spēju kavēt agregāciju. Trūkst ziņu par sildenafilu lietošanas drošumu slimniekiem ar asinsreces traucējumiem vai aktīvu peptisku čūlu. Tāpēc šādiem pacientiem sildenafilu lietojams pēc rūpīga ieguvuma-riska līdzsvara izvērtēšanas.

Vitamīna K antagonisti

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem var būt potenciāli palielināts asiņošanas risks, ja sildenafilu uzsāk lietot pacientiem, kas jau lieto K vitamīna antagonistus, galvenokārt pacientiem ar saistaudu slimības izraisītu sekundāru pulmonālo arteriālo hipertensiju.

Vēnu okluzīva slimība

Nav pieejami dati par sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kas saistīta ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību. Tomēr šādiem pacientiem, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir bijuši dzīvību apdraudoši plaušu tūskas gadījumi. Tātad, ja lietojot sildenafilu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar vēnu okluzīvu slimību.

Sildenafilā lietošana kombinācijā ar bosentānu

Sildenafilā efektivitāte pacientiem, kuri jau saņem bosentānu, nav pārliecinoši pierādīta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar citiem PDE5 inhibitoriem

Sildenafilā drošums un efektivitāte, lietojot vienlaikus ar citiem PDE5 inhibitoriem, ieskaitot kombinētu sildenafilā lietošanu erekcijas disfunkcijas ārstēšanā, PAH pacientiem nav pētīti, un šāda kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sildenafilu

Pētījumi *in vitro*

Sildenafilā metabolisms noris, galvenokārt piedaloties citohroma P450 (CYP) izoformām 3A4 (metabolisma nozīmīgākais ceļš) un 2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Šī iemesla dēļ minēto izoenzīmu inhibitori var samazināt sildenafilā klīrensu un šo izoenzīmu inducētāji var palielināt sildenafilā klīrensu. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

Pētījumi *in vivo*

Perorālā sildenafilā lietošana vienlaikus ar epoprostenola intravenozu ievadišanu ir novērtēta klīniskos pētījumos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilā drošums un efektivitāte, lietojot to kopā ar citām zālēm pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, ambrisentānu, iloprostu), kontrolētos klīniskos pētījumos nav vērtēti. Tādēļ šāda kombinācija lietojama piesardzīgi.

Sildenafilā drošums un efektivitāte kombinācijā ar citiem PDE5 inhibitoriem nav pētīti pacientiem ar pulmonālu arteriālo hipertensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos iegūto datu populācijas farmakokinētiskā analīze rāda, ka sildenafilā klīrenss samazinās un/vai pieaug tā perorālā biopieejamība, ja vienlaikus tiek lietoti CYP3A4 substrāti vai CYP3A4 substrātu un beta blokatoru kombinācija. Šie bija vienīgie faktori ar statistiski nozīmīgu ietekmi uz sildenafilā farmakokinētiku pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju. Pacientiem, kas pastāvīgi lietoja CYP3A4 substrātus vai CYP3A4 substrātus kopā ar beta blokatoriem, konstatēta, attiecīgi par 43% un 66% lielāka ekspozīcija sildenafilam nekā pacientiem, kuri nesaņēma šīs klases zāles. Ekspozīcija sildenafilam, lietojot to pa 80 mg trīs reizes dienā, bija 5 reizes lielāka nekā tad, ja tika lietota deva 20 mg trīs reizes dienā. Šis koncentrācijas diapazons atbilst ekspozīcijas pieaugumam, kāds novērots speciālos zāļu mijiedarbības pētījumos ar CYP3A4 inhibitoriem (izņemot spēcīgākos CYP3A4 inhibitorus, kā ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs).

Šķiet, ka CYP3A4 inducētājiem ir būtiska ietekme uz sildenafilu farmakokinētiku pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem, kas tika apliecināts *in-vivo* mijiedarbības pētījumā ar CYP3A4 inducētāju bosentānu.

Veseliem brīvprātīgajiem 6 dienas nozīmējot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā vienlaikus ar bosentānu (mērens CYP3A4, CYP2C9 un iespējams arī CYP2C19 inducētājs) pa 125 mg divas reizes dienā (vienmērīgas koncentrācijas apstākļos), sildenafilu AUC samazinājās par 63%. Populācijas farmakokinētikas datu analīze par sildenafilu, kas iegūti klīniskajos pētījumos pieaugušiem PAH pacientiem, tostarp 12 nedēļu ilgā pētījumā, kurā vērtēts papildus stabilai bosentāna devai (62,5–125 mg divas reizes dienā) perorāli lietota sildenafilu (20 mg trīs reizes dienā) drošums un efektivitāte, liecina par sildenafilu iedarbības intensitātes samazināšanos pēc lietošanas vienlaikus ar bosentānu. Līdzīgi rezultāti novēroti arī veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilu efektivitāte rūpīgi jānovēro pacientiem, kuri vienlaikus lieto stiprus CYP3A4 inducētājus, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, asinszāli un rifampicīnu.

Kombinācijā ar HIV proteāžu inhibitoru ritonavīru, kurš ir ļoti spēcīgs P450 inhibitors, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā) pievienojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafilu C_{max} pieauga par 300% (4 reizes) un sildenafilu plazmas AUC – par 1000% (11 reizes). Pēc 24 stundām sildenafilu koncentrācija vēl arvien bija ap 200 ng/ml, kamēr, lietojot sildenafilu vienu pašu, tā ir ap 5 ng/ml. Tas atbilst zināmajam faktam, ka ritonavīram piemīt izteikta iedarbība uz ļoti daudziem P450 substrātiem. Ņemot vērā šos farmakokinētiskos rezultātus, sildenafilu kombinācija ar ritonavīru pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus HIV proteāžu inhibitoram sahinavīram (CYP3A4 inhibitors) tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (1200 mg trīs reizes dienā) lietojot sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu), sildenafilu C_{max} palielinājās par 140% un plazmas AUC – par 210%. Sahinavīra farmakokinētiku sildenafilu neietekmēja. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā.

Lietojuot vienreizēju 100 mg lielu sildenafilu devu vienlaikus ar eritromicīnu, mērenu CYP3A4 inhibitoru, tā vienmērīgas koncentrācijas apstākļos (500 mg divas reizes dienā 5 dienas pēc kārtas), sildenafilu sistēmiskā ekspozīcija (AUC) pieauga par 182%. Dozēšanas ieteikumus skatīt 4.2. apakšpunktā. Pētījumos ar brīvprātīgiem veseliem vīriešiem tika konstatēts, ka azitromicīnam (500 mg dienā 3 dienas pēc kārtas) nav nekādas ietekmes uz sildenafilu AUC, C_{max} , T_{max} , eliminācijas ātruma konstanti vai uz sekojošo sildenafilu un tā galvenā cirkulējošā metabolīta eliminācijas pusperiodu. Devas pielāgošana nav nepieciešama. Cimetidīns (800 mg), citohroma P450 inhibitors un nespecifisks CYP3A4 inhibitors, pēc 50 mg sildenafilu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafilu koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 56%. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Spēcīgākiem no CYP3A4 inhibitoriem, kā ketokonazolam un itraconazolam, sagaidāmais efekts ir līdzīgs kā ritonavīram (skatīt 4.3. apakšpunktu). CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, telitromicīnam un nefazodonam sagaidāmais efekts ir starp ritonavīra un CYP3A4 inhibitoru, kā, piemēram, sahinavīra vai eritromicīna efektu, kas pieņemams kā ekspozīcijas pieaugums par septiņām reizēm. Tādēļ, lietojot CYP3A4 inhibitorus, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientu populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka beta blokatoru vienlaikus lietošana kombinācijā ar CYP3A4 substrātiem var radīt papildus sildenafilu ekspozīcijas pieaugumu salīdzinājumā ar vienīgi CYP3A4 substrātu lietošanu.

Greipfrūtu sula, kas ir zarnu sienā norisošā CYP3A4 metabolisma vājš inhibitors, var izraisīt mērenu sildenafilu koncentrācijas pieaugumu plazmā. Devas pielāgošana nav nepieciešama, taču vienlaikus sildenafilu un greipfrūtu sulas lietošana netiek rekomendēta.

Antacīdo līdzekļu (magnija hidroksīda/alumīnija hidroksīda) atsevišķas devas neietekmēja sildenafilu bioloģisko pieejamību.

Perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 mg etinilestradiola un 150 mg levonorgestrela) vienlaikus lietošana neietekmēja sildenafilu farmakokinētiku.

Nikorandilam piemīt kālija kanālu aktivatora un nitrāta īpašības. Nitrāta komponenta dēļ tas var iesaistīties izteiktā mijiedarbībā ar sildenafilu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sildenafilu ietekme uz citām zālēm

Pētījumi *in vitro*

Sildenafilu ir vājš citohroma P450 izoformu 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 ($IC_{50} > 150$ nm) inhibitors.

Nav datu par sildenafilu mijiedarbību ar nespecifiskajiem fosfodiesterāzes inhibitoriem, piemēram, teofilīnu vai dipiridamolu.

Pētījumi *in vivo*

Lietojot sildenafilu (50 mg) kombinācijā ar tolbutamīdu (250 mg) vai varfarīnu (40 mg), nozīmīga mijiedarbība nav konstatēta, lai gan abu savienojumu metabolisms noris ar CYP2C9 piedalīšanos.

Sildenafilam nav būtiska efekta uz atorvastatīna iedarbību (AUC pieaugums 11%), liecinot, ka sildenafilam nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz CYP3A4.

Sarp sildenafilu (vienreizēju 100 mg devu) un acenokumarolu nekāda mijiedarbība nav novērota.

Sildenafilu (50 mg) nepotencēja aspirīna (150 mg) izraisīto asins teces laika pagarināšanos.

Sildenafilu (50 mg) nepotencēja alkohola hipotensīvo efektu veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem alkohola maksimālā koncentrācija asinīs vidēji bija 80 mg/dl.

Pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem sildenafilu līdzsvara koncentrācijā (80 mg trīs reizes dienā) par 50% paaugstināja bosentāna AUC (125 mg divas reizes dienā). Populācijas farmakokinētikas datu analīze pētījumā pieaugušiem PAH pacientiem ar bosentāna fona terapiju (62,5–125 mg divas reizes dienā) liecina, ka, lietojot to vienlaikus ar sildenafilu līdzsvara koncentrācijā (20 mg trīs reizes dienā), bosentāna AUC palielinās (20% (95% TI: 9,8 -30,8), salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem pēc vienlaicīgas sildenafilu lietošanas 80 mg trīs reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Speciālā mijiedarbības pētījumā, amlodipīnu lietojošiem hipertensijas pacientiem vienlaikus lietojot sildenafilu (100 mg), novērota sistoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī par 8 mmHg. Attiecīgi diastoliskais asinsspiediens guļus stāvoklī papildus pazeminājās par 7 mmHg. Šīs asinsspiediena papildus pazemināšanās bija līdzvērtīgas tām, kādas novēroja veselīgiem brīvprātīgajiem, kas saņēma sildenafilu vienu pašu.

Trijos specifiskos zāļu mijiedarbības pētījumos pacienti ar labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH), kas stabilizēta ar doksazosīna terapiju, saņēma alfa blokatoru doksazosīnu (4 mg un 8 mg) kombinācijā ar sildenafilu (25 mg, 50 mg vai 100 mg). Šajās pētījuma populācijās konstatēta vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena papildus pazemināšanās guļus stāvoklī, attiecīgi par 7/7 mmHg, 9/5 mmHg un 8/4 mmHg un vidējā asinsspiediena papildus pazemināšanās vertikālā stāvoklī – par 6/6 mmHg, 11/4 mmHg un 4/5 mmHg. Ar doksazosīna terapiju stabilizētiem pacientiem, vienlaikus lietojot sildenafilu un doksazosīnu, reti saņemti ziņojumi par simptomātisku posturālu hipotensiju. Ziņojumos tika minēts reibonis un sajūta, kas līdzinās vieglam apskurbumam, taču ne par ģīboni. Sildenafilu lietošana vienlaikus terapijai ar alfa blokatoriem dažiem jutīgiem indivīdiem var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sildenafilu (viena 100 mg deva) neietekmēja HIV proteāžu inhibitora sahinavīra, kas ir CYP3A4 substrāts/inhibitors, farmakokinētiku to vienmērīgas koncentrācijas apstākļos.

Atbilstoši jau zināmai sildenafilā ietekmei uz slāpekļa oksīda/cGMP mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu) novērots, ka sildenafilis potencē nitrātu hipotensīvos efektus, tādēļ tā vienlaikus lietošana ar slāpekļa oksīda donoriem vai nitrātiem jebkurā formā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Riociguats: Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, PDE5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguatu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt PDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguata vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā sildenafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sildenafilam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontraceptīvo līdzekļu (30 mg etinilestradiola un 150 mg levonorgestrela) līmeni plazmā.

Atsevišķas sildenafilā devas pievienošana sakubitrilam/valsartānam līdzsvara koncentrācijas apstākļos pacientiem ar hipertensiju bija saistīta ar ievērojami lielāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar tikai sakubitrila/valsartāna lietošanu. Tādēļ, uzsākot sildenafilā lietošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar sakubitrilu/valsartānu, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija vīriešiem un sievietēm.

Tā kā trūkst informācijas par sildenafilā ietekmi grūtniecības laikā, Mysildecard neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota piemērota kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav datu par sildenafilā lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja toksisku ietekmi uz postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datu trūkuma dēļ, Mysildecard grūtniecēm lietojams vienīgi absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi sievietēm, kas baro bērnu ar krūti. Dati, kas iegūti no vienas sievietes krūts barošanas periodā, norāda, ka sildenafilis un tā aktīvais metabolīts Ndesmetilsildenafilis nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nav pieejami klīniskie dati par nevēlamām blakusparādībām zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, taču netiek paredzēts, ka uzņemtais daudzums varētu radīt jebkādas nevēlamas blakusparādības. Zāļu izrakstītājiem ir ar piesardzību jāizvērtē mātes klīniskā nepieciešamība lietot sildenafilu un jebkādas iespējamās nevēlamās blakusparādības bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz standarta pētījumiem par auglību, neklīniskie dati īpašu kaitējumu cilvēkiem neuzrāda (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mysildecard mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sildenafil klīniskajos pētījumos bijuši ziņojumi par reiboņiem un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem jāzina, kā viņi reaģē uz Mysildecard, pirms tie vada automašīnu vai strādā ar mehāniskām iekārtām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par sildenafilu lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 207 pacienti tika randomizēti sildenafilu grupā un saņēma 20 mg, 40 mg vai 80 mg TID, un 70 pacienti tika randomizēti placebo grupā. Terapijas ilgums bija 12 nedēļas. Terapijas pārtraukšanas biežums sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās bija attiecīgi 2,9%, 3,0% un 8,5%, salīdzinājumā ar 2,9% placebo grupā. No 277 pivotālā pētījuma pacientiem 259 turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas trīs reizes dienā (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu, kas ir 20 mg trīs reizes dienā) un pēc 3 gadiem 87% no 183 pacientiem saņēma sildenafilu devu 80 mg TID.

Placebo kontrolētā pētījumā par sildenafilu lietošanu, pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, kā papildlīdzeklis tika lietots intravenozi ievadāmais epoprostenols. 134 pacienti saņēma sildenafilu (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai) un epoprostenolu, 131 pacients saņēma placebo un epoprostenolu. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Zāļu pārtraukšanas kopējais biežums blakusparādību dēļ pacientiem, kurus ārstēja ar sildenafilu/epoprostenolu bija 5,2%, salīdzinot ar placebo/epoprostenola ārstētiem pacientiem, kuriem tas bija 10,7%. Blakusparādības, par kurām tika ziņots no jauna un kuras biežāk novēroja sildenafilu/epoprostenola grupā, bija okulāra hiperēmija, neskaidra redze, aizlikts deguns, svīšana naktīs, muguras sāpes un sausa mute. Zināmās blakusparādības, tādas kā galvassāpes, pietvīkums, sāpes locēkļos un tūsku, biežāk novēroja pacientiem, ārstētiem ar sildenafilu/epoprostenolu, nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/epoprostenolu. 242 no pacientiem, kuri pabeidza pamata pētījumu, turpināja piedalīties ilglaicīgā pagarinājuma pētījumā. Tika nozīmētas līdz 80 mg lielas devas TID un pēc 3 gadiem 68% no 133 pacientiem saņēma sildenafilu 80 mg devu TID.

Divos placebo kontrolētos pētījumos blakusparādību smagums galvenokārt bija viegls līdz mērens. Visbiežāk tika ziņots par blakusparādībām (vairāk vai vienāds ar 10%), kas sildenafilu lietojošiem pacientiem radās biežāk nekā placebo lietojošiem pacientiem, bija galvassāpes, pietvīkums, dispepsija, caureja un sāpes ekstremitātēs.

Pētījumā, kurā novērtēja dažādu sildenafilu devu ietekmi, drošuma dati par sildenafilu 20 mg lietošanu TID (ieteicamā deva) un sildenafilu 80 mg lietošanu TID (4 reizes pārsniedz ieteicamo devu) atbilda iepriekš noteiktajam sildenafilu drošuma profilam pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH.

Blakusparādību tabulārs uzskaitījums

Blakusparādības, kuras novēroja >1% ar sildenafilu ārstēto pacientu grupā un sildenafilu pivotālā pētījumā vai sildenafilu kombinēto datu placebo kontrolētos pētījumos un kuras bija daudz biežāk sastopamas (> 1% starpība), kas tika noteiktas ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, saņemot devas 20, 40 vai 80 mg TID, ir atspoguļotas zemāk esošajā 1. tabulā pēc sadalījuma klasēs un sastopamības biežuma grupās (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un nav zināmas (nav iespējams noteikt no esošajiem datiem)). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas iegūtie ziņojumi tabulā attēloti kursīvā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības no sildenafilā ar placebo kontrolētiem pētījumiem pacientiem ar PAH un pēcreģistrācijas pieredzes pieaugušajiem

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (v.14.0)	Zāļu blakusparādības
Infekcijas un infestācijas Bieži	Celulīts, gripa, bronhīts, sinusīts, rinīts, gastroenterīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Bieži	Anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi Bieži	Šķidruma retence
Psihiskie traucējumi Bieži	Bezmiegs, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži Bieži	Galvassāpes Migrēna, tremors, parestēzija, dedzināšanas sajūta, hipoestēzija
Acu bojājumi Bieži Retāk Nav zināmi	Tīklenes hemorāģija, redzes traucējumi, neskaidra redze, fotofobija, hromatopsija, cianopsija, acu kairinājums, okulāra hiperēmija Redzes asuma zudums, diplopija, traucējošas sajūtas acīs Nearterītiskā priekšējā išēmiskā optiskā neiropātija (NPION)*, tīklenes asinsvadu oklūzija*, redzes lauka defekts*
Ausu un labirinta bojājumi Bieži Nav zināmi	Vertigo Pēkšņs dzirdes zudums
Asinsvadu sistēmas traucējumi Ļoti bieži Nav zināms	Pietvīkums Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži	Deguna asiņošana, klepus, aizlikts deguns
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži Bieži	Caureja, dispepsija Gastrīts, gastroezofageāla refluksa slimība, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi Bieži Nav zināmi	Alopēcija, eritēma, svīšana naktīs Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudus sistēmas bojājumi Ļoti bieži Bieži	Sāpes ekstremitātēs Mialģija, sāpes mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Retāk	Hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Retāk Nav zināmi	Asiņošana no dzimumlocekļa, hematospermija, ginekomastija Priapisms, pastiprināta erekcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži	Drudzis

*Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par šīm blakusparādībām/reakcijām, kas novērotas pacientiem, kuri sildenafilu lietoja vīriešu erektilās disfunkcijas (VED) ārstēšanai.

Pediatriskā populācija

Placebo kontrolētā pētījumā 174 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju saņēma 3 reizes dienā vai nu sildenafilu zemo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 20 kg, neviens pacients ar ķermeņa masu ≤ 20 kg nesaņēma zemo devu), vai vidējo devu (10 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu > 45 kg) vai augstāko devu (20 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥8-20 kg, 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥20-45 kg, 80 mg pacientiem ar ķermeņa masu >45 kg), un 60 pacienti saņēma placebo.

Pediatriskajā pētījumā novēroto blakusparādību profils kopumā atbilst pieaugušo profilam (skatīt 1. tabulu). Visbiežāk novērotās blakusparādības (≥ 1%) sildenafilu lietotājiem (visas devas) un > 1% placebo grupas pacientu bija drudzis, augšējo elpceļu infekcija (katra 11,5%), vemšana (10,9%), pastiprināta erekcija (ieskaitot spontānu dzimumlocekļa erekciju vīriešiem) (9,0%), slikta dūša, bronhīts (katra 4,6%), faringīts (4,0%), rinoreja (3,4%) un pneimonija, rinīts (katra 2,9%).

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem tika turpināta tā pati terapijas shēma, bet pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz ārstēšanu ar sildenafilu.

Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopā visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības visumā bija līdzīgas īslaicīgajā pētījumā novērotajām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas > 10% no 229 ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem (apvienojot visu devu grupas, tai skaitā 9 pacientus, kuri neturpināja dalību ilgtermiņa pētījumā), bija augšējo elpceļu infekcijas (31%), galvassāpes (26%), vemšana (22%), bronhīts (20%), faringīts (18%), drudzis (17%), caureja (15%), kā arī gripa un deguna asiņošana (katra 12%). Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību tika uzskatītas par vieglām līdz vidēji smagām.

Nopietnas blakusparādības tika ziņotas par 94 (41%) no 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu. No 94 pacientiem, kuri ziņoja par nopietnu blakusparādību, 14/55 (25,5%) pacienti bija zemas devas grupā, 35/74 vidējas devas grupā (47,3%) un 45/100 (45%) lielākas devas grupā. Visbiežāk novērotās nopietnās blakusparādības sildenafilu lietotājiem (visas devas), kas radās ar biežumu ≥ 1%, bija pneimonija (7,4%), sirds mazspēja, plaušu hipertensija (katra 5,2%), augšējo elpceļu infekcija (3,1%), sirds labā kambara mazspēja, gastroenterīts (katra 2,6%), ģībonis, bronhīts, bronhopneimonija, pulmonāla arteriāla hipertensija (katra 2,2%), sāpes krūtīs, zobu kariess (katra 1,7%), un kardiogēns šoks, vīrusu izraisīts gastroenterīts, urīnceļu infekcijas (katra 1,3%).

Ar terapiju saistītās blakusparādības bija enterokolīts, krampji, hipersensitivitāte, stridors, hipoksija, neirosensors dzirdes zudums un ventrikulāra aritmija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos ar brīvprātīgiem, lietojot atsevišķas, līdz 800 mg lielas devas, novērotas tādas pašas blakusparādības kā lietojot mazākas devas, taču tās radās biežāk un bija izteiktākas. Lietojot

atsevišķas, 200 mg lielas devas, pieauga blakusparādību (galvassāpju, pietvīkuma, reiboņa, dispepsijas, deguna gļotādas tūskas un redzes traucējumu) biežums. Pārdozēšanas gadījumos jāveic attiecīgie dzīvības funkcijas uzturošie standarta pasākumi. Nav sagaidāms, ka dialīze varētu paātrināt sildenafilā klīrensu, jo tas spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām un netiek izvadīts ar urīnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ATK kod: G04BE03

Darbības mehānisms

Sildenafilis ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5), enzīma, kura ietekmē noris cGMP degradācija, inhibitors. Bez šī enzīma atrašanās dzimumlocekļa briedumķermenī, PDE5 atrodas arī plaušu asinsvados. Tādējādi sildenafilis palielina cGMP daudzumu plaušu asinsvadu gludo muskuļu šūnās, tās atslābinot. Pacienti ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tas var izraisīt selektīvu vazodilatāciju plaušu asinsvados un, mazākā mērā, sistēmisku vazodilatāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafilis selektīvi iedarbojas uz PDE5. Tā iedarbība uz PDE5 ir daudzkārt spēcīgāka nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Tā desmit reižu pārsniedz iedarbību uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Tā ir 80 reizes spēcīgāka nekā iedarbība uz PDE1 un 700 reizes spēcīgāka nekā uz PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11. Un, jo īpaši svarīgi, sildenafilis darbojas vairāk nekā 4000 reižu selektīvāk uz PDE5 nekā uz PDE3, cAMP specifisko fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

Sildenafilis izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairākumā gadījumu klīniski neizpaužas. Pacienti ar sistēmisku hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafilā lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā sistoliskais un diastoliskais asins spiediens salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pazeminājās vidēji attiecīgi par 9,4 mmHg un 9,1 mmHg. Pacienti ar pulmonālu arteriālu hipertensiju pēc pastāvīgas sildenafilā lietošanas pa 80 mg trīs reizes dienā novērots mazāk izteikts efekts uz asinsspiediena samazināšanos (sistoliskais un diastoliskais spiediens bija pazeminājies par 2 mmHg). Lietojot ieteicamo devu 20 mg trīs reizes dienā, nav novērota sistoliskā vai diastoliskā asinsspiediena samazināšanās. Atsevišķas, līdz 100 mg lielas sildenafilā devas veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG. Nav ziņots, ka pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, pastāvīgi lietojot sildenafilu pa 80 mg trīs reizes dienā, būtu konstatētas klīniski nozīmīgas pārmaiņas EKG.

Pētījumā par vienreizējas, 100 mg lielas, perorālas sildenafilā devas hemodinamiskiem efektiem 14 pacientiem ar smagu koronāro artēriju slimību (KAS) (stenoze > 70% vismaz vienā koronārajā artērijā) novērota vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās miera stāvoklī attiecīgi par 7% un 6% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Vidējais sistoliskais asinsspiediens plaušu asinsritē bija pazeminājies par 9%. Pētījumā pierādīts, ka sildenafilis neietekmē sirds izviedi un nepasliktina asins plūsmu stenozētajās koronārajās artērijās.

Dažiem pacientiem 1 stundu pēc 100 mg devas lietošanas, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 nokrāsu testu, konstatēja vieglus un pārejošus krāsu (zilās/zaļās) izšķiršanas spējas traucējumus, bet 2 stundas pēc devas nekāda iedarbība vairs nebija konstatējama. Uzska, ka šīs krāsu izšķiršanas spējas pārmaiņas ir saistītas ar PDE6 inhibīciju, tādējādi ietekmējot gaismas pārvadīšanas kaskādi tīklenē. Sildenafilis redzes asumu un kontrasta jutīgumu neietekmē. Nelielā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar dokumentētu agrīnu, ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (n= 9)

sildenafil (atsevišķa 100 mg deva) būtiski neietekmēja redzes testus (redzes asums, Amslera režģis, krāsu izšķiršana luksofora simulācijas testā, Hamfrija perimetrs un fotostress).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju (PAH)

Veikts randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 278 pacienti ar primāru pulmonālu hipertensiju, saistaudu slimības izraisītu PAH un pēc iedzimtas sirdskaite operācijas attīstījušos PAH. Pacienti tika randomizēti vienā no četrām terapijas grupām: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg vai sildenafil 80 mg trīs reizes dienā. No 278 randomizētiem pacientiem 277 saņēma vismaz 1 pētījuma preparāta devu. Pētījuma populāciju veidoja 68 vīrieši (25%) un 209 sievietes (75%), kuru vidējais vecums bija 49 gadi (diapazons: 18–81 gads) un pirms pētījuma 6 minūšu iešanas testā noietais attālums bija no 100 līdz 450 metriem, ieskaitot (vidēji: 344 metri). 175 iekļautiem pacientiem (63%) bija diagnosticēta primāra pulmonāla hipertensija, 84 (30%) bija diagnosticēta saistaudu slimības izraisīta PAH un 18 (7%) pacientiem bija diagnosticēta pēc iedzimtas sirdskaite operācijas attīstījusies PAH. Lielākā daļa pacientu sākotnēji bija ar PVO II funkcionālo klasi (107/277, 39%) vai III (160/277, 58%) ar vidējo sākotnējo 6 minūšu laikā noieto attālumu attiecīgi 378 metri un 326 metri; mazāk pacientu bija ar I klasi (1/277, 0,4%) vai IV (9/277, 3%). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreisā sirds kambara izviedes frakcija bija < 45% vai kreisā sirds kambara kardiomiocītu saīsināšanās frakcija bija < 0,2.

Sildenafil (vai placebo) tika pievienots līdzšinējai pacientu terapijai, kas varēja sastāvēt no antikoagulantu, digoksīna, kalcija kanālu blokatoru, diurētisku līdzekļu vai skābekļa kombinācijas. Nebija atļauts papildus terapijā lietot prostaciklīnu, prostaciklīna analogus un endotelīna receptoru antagonistus, kā arī izmantot arginīna piedevu. Pacienti, kuriem bosentāna terapija bija neveiksmīga, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 6 minūšu iešanas testa rezultāti (*6-minutes walk distance*, 6MWD) pētījuma 12.nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Visās 3 sildenafil grupās tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. Attiecībā pret placebo koriģēts, šis 6MWD pieaugums bija 45 metri ($p < 0,0001$), 46 metri ($p < 0,0001$) un 50 metri ($p < 0,0001$) attiecīgi sildenafil 20 mg, 40 mg un 80 mg TID grupās. Būtiskas atšķirības starp dažādu sildenafil devu efektivitāti nebija. Pacientiem ar sākuma stāvokli 6MWD < 325 m, lielāka efektivitāte tika novērota pie augstākām devām (attiecībā pret placebo koriģēts, šis pieaugums 20 mg, 40 mg un 80 mg TID devām bija attiecīgi 58 metri, 65 metri un 87 metri).

Analizējot pēc PVO funkcionālās klases, statistiski nozīmīgs 6MWD pieaugums tika novērots 20 mg lietotāju grupā. Attiecībā pret placebo koriģēts, II un III funkcionālās klases grupā šis pieaugums bija attiecīgi 49 metri ($p=0,0007$) un 45 metri ($p=0,0031$).

Spēja noiet lielāku 6MWD izpaudās pēc 4 ārstēšanās nedēļām, un šis efekts pētījuma 8. un 12. nedēļā bija saglabājies. Rezultāti apakšgrupās kopumā bija līdzvērtīgi, atbilstoši etioloģijai (primāra un saistaudu slimības izraisīta PAH), PVO funkcionālai klasei, dzimumam, rasei, lokalizācijai, vidējam pulmonālam arteriālam spiedienam (mPAP) un PVRI.

Visās sildenafil grupās, salīdzinājumā ar placebo grupu, pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP) un pulmonālā vaskulārā rezistence (PVR). Sildenafil 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz mPAP, placebo koriģēts, bija attiecīgi -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) un -5,1 mmHg ($p < 0,0001$). Sildenafil 20 mg, 40 mg un 80 mg TID lietošanas efekts uz PVR, placebo koriģēts, bija attiecīgi -178 dini.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dini.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) un -320 dini.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$). PVR procentuālais samazinājums 12. nedēļā, lietojot sildenafilu 20 mg, 40 mg un 80 mg (11,2%, 12,9%, 23,3%) bija salīdzinoši lielāks nekā sistēmiskās vaskulārās rezistences (SVR) samazinājums (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafil ietekme uz mirstību nav zināma.

Procentuāli lielākai daļai pacientu katrā sildenafilā devas grupā (t.i., 28%, 36% un 42% pacientu, kas saņēma sildenafilu attiecīgi devās pa 20 mg, 40 mg un 80 mg TID), 12.nedēļā uzrādīja uzlabošanos vismaz vienā PVO funkcionālā klasē, salīdzinājumā ar placebo (7%). Attiecīgie koeficienti bija 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) un 5,75 ($p < 0,0001$).

Ilgtermiņa izdzīvošanas dati iepriekš neārstēto pacientu populācijā

Pacienti, kuri bija iesaistīti pivotālā pētījumā, piedalījās šī pētījuma atklātā ilgtermiņa pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 87% pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā pivotālā pētījumā ar sildenafilu tika ārstēti 207 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika izvērtēts ne mazāk kā 3 gadus. Šajā populācijā izdzīvošana 1, 2 un 3 gadus pēc Kaplāna- Meiera novērtējuma bija attiecīgi 96%, 91% un 82%. Pacientiem ar PVO II funkcionālo klasi izdzīvošanas rādītāji pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 99%, 91% un 84%, un pacientiem ar PVO III funkcionālo klasi attiecīgi 94%, 90% un 81%.

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar PAH (kad lietots kombinācijā ar epoprostenolu)

Veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 267 pacienti ar PAH, kuru stāvoklis tika stabilizēts ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu. PAH pacientu grupā tika iekļauti pacienti ar primāro pulmonālo arteriālo hipertensiju (212/267, 79%) un saistaudu slimības izraisītu PAH (55/267, 21%). Iekļaujot pētījumā, lielākā daļa pacientu bija ar PVO II funkcionālo klasi (68/267, 26%) vai III funkcionālo klasi (175/267, 66%); daži pacienti bija ar I funkcionālo klasi (3/267, 1%) vai IV funkcionālo klasi (16/267, 6%); daži pacienti (5/267, 2%), kuriem PVO klase nebija zināma. Pacienti bija randomizēti sildenafilā vai placebo grupā (fiksētu devu titrēšanā sākot ar 20 mg, 40 mg un tad 80 mg trīs reizes dienā, atbilstoši panesamībai), kad tika lietota kombinācija ar intravenozi ievadāmu epoprostenolu.

Primārais efektivitātes galapunkts 6 minūšu iešanas testā mainījās no sākumstāvokļa 16.nedēļā. Sildenafilā grupā tika konstatēts statistiski nozīmīgs 6 minūšu laikā noietā attāluma pieaugums salīdzinājumā ar placebo grupu. 26 m iešanas distances testā vidējais placebo koriģētais pieaugums bija sliktāks nekā sildenafilā grupā (95% TI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Iekļaujot pētījumā, pacientiem, kuriem iešanas distance bija > 325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 38,4 metri bija sildenafilā grupā; pacientiem, kuriem iešanas distance bija < 325 metri, labāks ārstēšanas efekts - 2,3 metri bija placebo grupā. Pacientiem ar primāro PAH ārstēšanas efekts bija 31,1 metri salīdzinot ar saistaudu slimības izraisītu PAH, kur ārstēšanas efekts bija 7,7 metri. Atšķirība randomizēto apakšgrupu rezultātā varēja rasties nejauši, ņemot vērā ierobežoto pacientu skaitu.

Sildenafilā grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientiem statistiski nozīmīgi pazeminājās vidējais pulmonālais arteriālais spiediens (mPAP). Vidējais placebo koriģētais terapijas efekts $-3,9$ mmHg bija labāks sildenafilā grupā (95% TI: -5,7, -2,1) ($p= 0,00003$). Sekundārais efektivitātes galapunkts bija laiks līdz klīniskā stāvokļa pasliktināšanās brīdim, kas ir definēts kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam novērotajam klīniskās pasliktināšanās notikumam (nāve, plaušu transplantācija, terapijas ar bosentanu uzsākšana vai klīniskā pasliktināšanās, kas prasa izmaiņas epoprostenola terapijā). Ārstēšana ar sildenafilu ievērojami aizkavēja PAH klīnisko pasliktināšanos, salīdzinot ar placebo grupu ($p= 0,0074$). Placebo grupā klīniskās pasliktināšanās gadījumus novēroja 23 subjektiem (17,6%) salīdzinot ar 8 subjektiem (6,0%) sildenafilā grupā.

Ilgtermiņa izdzīvošanas dati pētījumā ar epoprostenola lietošanu

Pacienti, kuri bija iesaistīti epoprostenola papildterapijas pētījumā, bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā. Pēc 3 gadiem 68% pacientu saņēma 80 mg devu TID. Kopumā sākotnējā pētījumā ar sildenafilu tika ārstēti 134 pacienti, un viņu ilgtermiņa izdzīvošanas statuss tika novērtēts vismaz 3 gadus. Šajā populācijā Kaplāna-Meijera izdzīvošanas novērtējums pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 92%, 81% un 74%.

Drošums un efektivitāte pieaugušiem PAH pacientiem (lietojot kombinācijā ar bosentānu)

Ir veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums 103 klīniski stabiliem PAH pacientiem (WHO II un III funkcionālā klase), kuri vismaz trīs mēnešus bija ārstēti ar bosentānu. Šie PAH pacienti ietvēra gan pacientus ar primāru PAH, gan ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem randomizēti tika nozīmēta placebo vai sildenafilā (pa 20 mg trīs reizes dienā) lietošana kombinācijā ar bosentānu (62,5–125 mg divas reizes dienā). Primārais efektivitātes galauztādījums bija 12. nedēļā novērotās 6MWD testa rezultāta pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Iegūtie rezultāti rāda, ka, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, novēroto vidējo 6MWD testa rezultātu atšķirība pēc 20 mg sildenafilā devu un placebo lietošanas nav nozīmīga (pārmaiņas bija attiecīgi 13,62 m (95% TI: -3,89 līdz 31,12) un 14,08 m (95% TI: -1,78 līdz 29,95)).

Tika novēroti atšķirīgi 6MWD testa rezultāti, ko sasniedza pacienti ar primāru PAH un ar saistaudu slimību saistītu PAH. Pacientiem ar primāru PAH (n = 67) vidējās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli sildenafilā un placebo grupā bija attiecīgi 26,39 m (95% TI: 10,70 līdz 42,08) un 11,84 m (95% TI: -8,83 līdz 32,52). Savukārt pacientiem, kuriem bija ar saistaudu slimību saistīta PAH (n = 36), vidējās pārmaiņas, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, sildenafilā un placebo grupā bija attiecīgi -18,32 m (95% TI: -65,66 līdz 29,02) un 17,50 m (95% TI: -9,41 līdz 44,41).

Kopumā nevēlamās blakusparādības abās terapijas grupās (sildenafilā un bosentāna kombinācijas grupā salīdzinājumā ar bosentāna monoterapijas grupu) parasti bija līdzīgas un atbilda monoterapijas veidā lietota sildenafilā drošuma īpašībām (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ietekme uz mirstību pieaugušajiem ar PAH

Pētījums, kurā noteica dažādu sildenafilā devu ietekmi uz mirstību pieaugušajiem ar PAH, tika veikts pēc tam, kad tika novērots lielāks mirstības risks pediatriem pacientiem, kuri lietoja lielu sildenafilā devu TID, pamatojoties uz ķermeņa masu, salīdzinājumā ar tiem, kuri lietoja mazāku devu pediatrikālā klīniskā pētījuma ilgtermiņa pagarinājumā (skatīt tālāk Pediatrikālā populācija – Pulmonāla arteriāla hipertensija – Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati).

Pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu pētījums, kurā piedalījās 385 pieaugušie ar PAH. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vienā no trim devu grupām (5 mg TID (4 reizes mazāka deva par ieteicamo devu), 20 mg TID (ieteicamā deva) un 80 mg TID (4 reizes lielāka deva par ieteicamo devu)). Kopumā lielākā daļa pētāmo personu ar PAH nebija iepriekš saņēmusi ārstēšanu (83,4%). Lielākajai daļai pētāmo personu PAH etioloģija bija idiopātiska (71,7%). Visbiežāk sastopamā PVO funkcionālā klase bija III klase (57,7% pētāmo personu). Visas trīs terapijas grupas bija labi līdzsvarotas attiecībā uz iepriekšējas PAH terapijas un PAH etioloģijas demogrāfisko sākuma stāvokli, kā arī PVO funkcionālās klases kategorijām.

Mirstības rādītāji bija 26,4% (n = 34), lietojot 5 mg devu TID, 19,5% (n = 25), lietojot 20 mg devu TID, un 14,8% (n = 19) ar 80 mg devu TID.

Pediatrikālā populācija

Pulmonāla arteriāla hipertensija

Kopumā 234 pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem tika ārstēti randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, paralēlu grupu placebo kontrolētā, devu diapazona pētījumā. Pacientu (38% vīrieši un 62% sievietes) ķermeņa masa bija ≥ 8 kg un viņiem bija primāra pulmonāla hipertensija (PAH) [33%] vai sekundāra ar iedzimtu sirds slimību saistīta PAH [sistēmiska pulmonāla šuntēšana 37%, ķirurģiska operācija 30%]. Šajā pētījumā 63 pacienti no 234 (27%) bija vecumā < 7 gadiem (sildenafilā zemā deva= 2; vidējā deva= 17, augstākā deva=28; placebo=16) un 171 pacients no 234 (73%) bija vecāks par 7 gadiem (sildenafilā zemā deva= 40; vidējā deva= 38, augstākā deva= 49; placebo= 44). Lielākai daļai pacientu sākuma stāvoklī bija PVO I funkcionālā klase (75/234, 32%) vai II funkcionālā klase

(120/234, 51%); dažiem pacientiem bija III (35/234, 15%) vai IV (1/234, 0,4%) funkcionālā klase, dažiem pacientiem (3/234, 1,3%) PVO funkcionālā klase nebija zināma.

Pacienti nebija ārstēti ar specifisku PAH terapiju, un prostaciklīna, prostaciklīna analogu un endotelīna receptoru antagonistu lietošana netika atļauta pētījuma laikā, tāpat kā arginīnu saturošu uztura bagātinātāju, nitrātu, alfa blokatoru un spēcīgu CYP450 3A4 inhibitoru lietošana.

Primārais pētījuma mērķis bija novērtēt 16 nedēļu ilgas sildenafilā iekšķīgas lietošanas efektivitāti pediatriem pacientiem, lai uzlabotu slodzes kapacitāti, ko nosaka ar Kardiopulmonālās slodzes testu (*Cardiopulmonary Exercise Test – CPET*) pacientiem, kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu ($n = 115$). Sekundārie mērķa rezultāti ietvēra hemodinamikas uzraudzīšanu, simptomu novērtēšanu, PVO klasi, izmaiņas pamata terapijā un dzīves kvalitātē.

Pacienti tika iedalīti vienā no trim sildenafilā terapijas grupām- zemās (10 mg), vidējās (10-40 mg) vai augstākās (20-80 mg) sildenafilā devas grupā, lietojot 3 reizes dienā, vai placebo grupā. Faktiskā deva katrā grupā bija atkarīga no ķermeņa masas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientu attiecība, kuri kopš terapijas sākuma saņēma arī atbalstošus zāļu līdzekļus (antikoagulantus, digoksīnu, kalcija kanālu blokatorus, diurētiskos līdzekļus un/vai skābekli), bija līdzīga visā sildenafilā grupā (47,7%) un placebo grupā (41,7%).

Primārais galauztādījums bija placebo koriģētās VO_2 procentuālās izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli un pēc 16 nedēļām, nosakot ar *CPET* visās devu grupās (2. tabula). Kopumā 106 pacienti no 234 (45%) bija novērtējami ar *CPET*, aptverot bērnus vecumā ≥ 7 gadiem un kuri no attīstības viedokļa varēja veikt šo testu. Bērni līdz 7 gadu vecumam (sildenafilā visās devu grupās= 47, placebo= 16) tika novērtēti tikai pēc sekundārajiem galauztādījumiem. Vidējā sākotnējā maksimālā patērētā skābekļa apjoma (VO_2) vērtības bija līdzīgas visās sildenafilā terapijas grupās (17,37-18,03 ml/kg/min), un mazliet augstākas placebo grupā (20,02 ml/kg/min). Galveno analīžu rezultāti (visu devu grupās, salīdzinot ar placebo) nebija statistiski nozīmīgi ($p = 0,056$) (sk. 2.tabulu). Aprēķinātā starpība starp vidējo sildenafilā devu un placebo bija 11,33% (95% TI: 1,72-20,94) (sk. 2. tabulu).

1. tabula. Placebo koriģētās $VO_2\%$ izmaiņas aktīvajā terapijas grupā, salīdzinot ar sākuma stāvokli

Terapijas grupa	Novērtētā atšķirība	95% Ticamības intervāls
Zemā deva (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Vidējā deva (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Augstākā deva (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Visu devu grupa (n= 77)	7,71 ($p = 0.056$)	-0,19, 15,60

$n = 29$ placebo grupā

Aprēķini balstīti uz ANCOVA, ņemot vērā pīķa VO_2 , etioloģijas un ķermeņa masas grupas sākuma rādītājus.

No devas atkarīgi uzlabojumi tika novēroti pēc plaušu asinsvadu rezistences indeksa (*Pulmonary vascular resistance index-PVRI*) un vidējā plaušu arteriālā spiediena (*Mean pulmonary arterial pressure- mPAP*). Sildenafilā vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja PVRI samazināšanos, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi 18% (95% TI: 2% līdz 32%) un 27% (95% TI: 14% līdz 39%), tajā pašā laikā zemās devas grupā nekonstatēja nozīmīgu atšķirību no placebo (atšķirība par 2%). Sildenafilā vidējās un augstākās devas grupas uzrādīja mPAP izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi -3,5 mmHg (95% TI: -8,9, 1,9) un -7,3 mmHg (95% TI: -12,4, -2,1), tajā pašā laikā mazās devas grupā tika uzrādīta neliela atšķirība no placebo

(atšķirība 1,6 mmHg). Uzlabojumi tika novēroti sirds indeksā visās trijās sildenafilā grupās, salīdzinot ar placebo, attiecīgi 10%, 4% un 15% zemās, vidējās un augstās devas grupā.

Ievērojami uzlabojumi funkcionālajā klasē tika pierādīti tikai pacientiem sildenafilā augstākās devas grupā, salīdzinot ar placebo. Starpības attiecība sildenafilā zemās, vidējās un augstākās devas grupās, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 0,6 (95% TI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% TI: 0,75, 6,69) un 4,52 (95% TI: 1,56, 13,10).

Pētījuma ilgtermiņa pagarinājuma dati

No 234 bērniem, kas tika ārstēti īslaicīgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, 220 pacientu tika iekļauti ilgstošajā pagarinājuma pētījumā. Pacienti, kas īslaicīgā pētījuma laikā bija placebo grupā, randomizēti tika pārcelti uz sildenafilā grupu. Pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≤ 20 kg, tika iekļauti vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1), savukārt pacienti ar ķermeņa masu > 20 kg tika iekļauti mazās, vidējās vai lielās devas grupā (attiecībā 1:1:1). No 229 pacientiem, kuri saņēma sildenafilu, mazās, vidējās un lielās devas grupā tika iekļauti attiecīgi 55, 74 un 100 pacienti. Īslaicīgajā un ilgstošajā pētījumā kopējais atsevišķo pacientu ārstēšanas ilgums kopš dubultmaskētā perioda sākuma bija 3-3129 dienas. Sildenafilā grupā vidējais zāļu lietošanas ilgums bija 1696 dienas (izņemot 5 pacientus, kuri dubultmaskētajā periodā saņēma placebo un netika ārstēti ilgstošā pagarinājuma pētījuma laikā).

Kaplāna-Meiera izdzīvošanas novērtējums pēc 3 gadiem pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu > 20 kg bija 94%, 93% un 85% attiecīgi zemo, vidējo un augstāko devu grupās; pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu ≤ 20 kg izdzīvošanas novērtējums bija 94% un 93% attiecīgi vidējo un augstāko devu grupās (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījuma laikā tika aprakstīti pavisam 42 nāves gadījumi, ziņoti vai nu pētījuma laikā vai izdzīvošanas novērošanas laikā. 37 nāves gadījumi bija iestājušies pirms Datu Uzraudzības Komitejā (*Data Monitoring Committee*) tika nolemts pakāpeniski samazināt pacientam nozīmēto devu līdz zemākajai devai, pamatojoties uz novēroto mirstības neproporcionalitāti pēc sildenafilā devu paaugstināšanas. No šiem 37 nāves gadījumiem, nāves gadījumu skaits (%) mazās, vidējās un augstākās sildenafilā devas grupās bija attiecīgi 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) un 22/100 (22%). Vēlāk tika aprakstīti vēl 5 nāves gadījumi. Nāves iemesli bija saistīti ar PAH. Pediatrikiem pacientiem ar PAH nedrīkst lietot devas, kas ir augstākas par ieteicamajām (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Maksimālais VO_2 tika vērtēts 1 gadu pēc placebo kontrolētā pētījuma sākuma. No tiem ar sildenafilu ārstētajiem pacientiem, kuri no attīstības viedokļa spēja izpildīt CPET, 59 no 114 pacientiem (52%) kopš sildenafilā lietošanas sākuma netika novērota nekāda maksimālā VO_2 samazināšanās. Tāpat 191 no 229 pacientiem (83%), kuri bija saņēmuši sildenafilu, saskaņā ar vērtējumu pēc gada bija saglabājusies vai uzlabojusies funkcionālā klase (pēc PVO klasifikācijas).

Jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija

Randomizēts, dubultmaskēts, divu grupu, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums tika veikts 59 jaundzimušajiem, kam bija jaundzimušo persistējoša plaušu hipertensija (*persistent pulmonary hypertension of the newborn – PPHN*) vai hipoksiska elpošanas mazspēja (*hypoxic respiratory failure – HRF*) un PPHN risks ar oksigenācijas indeksu (OI) >15 un <60 . Pētījuma primārais mērķis bija izvērtēt intravenoza sildenafilā efektivitāti un drošumu, lietojot to papildus inhalējamam slāpekļa oksīdam (iNO), salīdzinot ar iNO vienu pašu.

Citi primārie mērķa kritēriji bija ārstēšanas neveiksmes rādītājs, ko definēja kā nepieciešamību pēc papildu PPHN ārstēšanas, nepieciešamību pēc ekstrakorporālās membrānas oksigenācijas (*extracorporeal membrane oxygenation – ECMO*) vai nāve pētījuma laikā; un iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu uzsākšanas pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes. Atšķirība ārstēšanas neveiksmes rādītājā nebija statistiski nozīmīga starp abām ārstēšanas grupām (27,6% un 20,0% attiecīgi iNO + i.v. sildenafilā grupā un iNO + placebo grupā). Pacientiem bez ārstēšanas neveiksmes vidējais iNO terapijas saņemšanas laiks pēc i.v. pētāmo zāļu saņemšanas bija vienāds – aptuveni 4,1 diena abās ārstēšanas grupās.

Nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, un smagas blakusparādības tika ziņotas attiecīgi 22 (75,9%) un 7 (24,1%) pētāmām personām iNO + i.v. sildenafilā terapijas grupā un attiecīgi 19 (63,3%) un 2 (6,7%) pētāmām personām iNO + placebo grupā. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kurām nepieciešama steidzama ārstēšana, bija hipotensija (8 [27,6%] pētāmām personām), hipokaliēmija (7 [24,1%] pētāmām personām), anēmija un zāļu atcelšanas sindroms (katrs 4 [13,8%] pētāmām personām) un bradikardija (3 [10,3%] pētāmām personām) iNO + i.v. sildenafilā terapijas grupā un pneimotorakss (4 [13,3%] pētāmām personām), anēmija, tūska, hiperbilirubinēmija, palielināts C reaktīvais proteīns un hipotensija (katrs 3 [10,0%] pētāmām personām) iNO + placebo ārstēšanas grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sildenafilā absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto iekšķīgi tukšā dūšā. Absolūtā perorālā biopieejamība ir vidēji 41% (diapazonā no 25–63%). Lietojot sildenafilu iekšķīgi pa 20 līdz 40 mg trīs reizes dienā, tā AUC un C_{max} pieaug proporcionāli devai. Lietojot perorālas devas 80 mg trīs reizes dienā, sildenafilā līmenis plazmā pieaug vairāk nekā proporcionāli devai. Pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem pēc sildenafilā 80 mg trīs reizes dienā lietošanas perorālā biopieejamība vidēji bija par 43% (90% TI: 27% - 60%) augstāka salīdzinājumā ar zemākām devām.

Lietojot sildenafilu maltītes laikā, tā absorbcijas ātrums samazinās, T_{max} pagarinās vidēji par 60 minūtēm un C_{max} samazinās vidēji par 29%, tomēr absorbcijas apmērs būtiski netiek ietekmēts (AUC samazinājās par 11%).

Izkliede

Sildenafilā vidējais izplatības tilpums stabilā stāvoklī (V_{ss}) ir 105 l, kas liecina par izplatīšanos audos. Lietojot iekšķīgi 20 mg trīs reizes dienā, sildenafilā maksimālā kopējā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 113 ng/ml. Sildenafilis un tā galvenais cirkulējošais N-desmetil metabolīts aptuveni 96% saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no zāļu koncentrācijas.

Biotransformācija

Sildenafilu noārda galvenokārt aknu mikrosomu izoenzīmi CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafilā N-demetilācijas rezultātā. Šim metabolītam piemīt tāds pats selektivitātes profils pret fosfodiesterāzēm kā sildenafilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafilā iedarbības spēka. N-desmetil metabolīts tiek tālāk metabolizēts, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, lietojot sildenafilu 20 mg trīs reizes dienā, N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 72% (nodrošinot 36% no sildenafilā farmakoloģiskās darbības). Kādā mērā tas nosaka zāļu efektivitāti, nav zināms.

Eliminācija

Sildenafilā kopējais klīrenss no organisma ir 41 l/h ar eliminācijas pusperiodu terminālā fāzē 3–5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilis tiek izvadīts metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 80% no perorāli ievadītās devas) un mazāk ar urīnu (aptuveni 13% no perorāli ievadītās devas).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Gados vecāki cilvēki

Veseliem, gados vecākiem (65 gadi vai vecāki) brīvprātīgajiem konstatēja samazinātu sildenafilā klīrensu, rezultātā sildenafilā un tā aktīvā N-desmetil metabolīta koncentrācija plazmā bija par aptuveni 90% augstāka nekā gados jaunākiem (18-45 gadi) veseliem brīvprātīgajiem. Attiecīgais brīvā sildenafilā līmenis plazmā bija par 40% augstāks, jo ar vecumu mainās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Nieru mazspēja

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai mērenas pakāpes (kreatinīna klīrenss = 30–80 ml/min) nieru mazspēju sildenafilā farmakokinētika pēc vienreizējas perorālas 50 mg devas lietošanas bija neizmainīta. Brīvprātīgajiem ar izteiktu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kas izpaudās kā AUC un C_{max} pieaugums par attiecīgi 100% un 88% salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez nieru bojājuma. Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar izteiktu nieru bojājumu bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 200% un 79% salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu nieru funkciju.

Aknu mazspēja

Brīvprātīgajiem ar vieglas vai vidējas pakāpes aknu cirozi (A un B klases pēc *Child-Pugh*) sildenafilā klīrenss bija samazināts, kā rezultātā, salīdzinājumā ar tāda paša vecuma brīvprātīgajiem bez aknu bojājuma, viņiem bija palielināts AUC (85%) un C_{max} (47%). Pie tam N-desmetil metabolīta AUC un C_{max} rādītāji subjektiem ar cirozi bija ievērojami lielāki, pieaugot attiecīgi par 154% un 87% salīdzinājumā ar subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem sildenafilā farmakokinētika nav pētīta.

Populācijas farmakokinētika

Pacienti ar pulmonālo arteriālo hipertensiju pētāmo devu robežās 20–80 mg trīs reizes dienā vidējās koncentrācijas vienmērīgas izplatības fāzē bija par 20–50% augstākas nekā veseliem brīvprātīgajiem. C_{min} , salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem, bija divas reizes lielāks. Abi šie rezultāti liecina, ka pulmonālas arteriālas hipertensijas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgiem ir mazāk intensīvs sildenafilā klīrenss un/vai lielāka perorālā biopieejamība.

Pediatriskā populācija

No sildenafilā farmakokinētiskā profila analīzes pacientiem, kuri bija iesaistīti pediatriskajā klīniskajā pētījumā, tika pierādīts, ka ar ķermeņa masu var prognozēt zāļu iedarbību bērniem. Sildenafilā plazmas koncentrācijas pusperioda vērtība bija aptuveni 4,2-4,4 stundas uz ķermeņa masu no 10 līdz 70 kg, un neuzrādīja nekādu klīniski nozīmīgu atšķirību. C_{max} pēc vienreizējas 20 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 49, 104 un 165 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. C_{max} pēc vienas 10 mg sildenafilā iekšķīgas devas tika aprēķināts kā 24, 53 un 85 ng/ml pacientiem ar ķermeņa masu attiecīgi 70, 20 un 10 kg. T_{max} tika noteikts aptuveni pēc 1 stundas un gandrīz nebija atkarīgs no ķermeņa masas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurku mazuļiem, kas bija pre- un postnatāli ārstēti ar 60 mg/kg sildenafilā, ekspozīcijā, kas ir aptuveni piecdesmit reizes lielāka nekā ekspozīcija cilvēkam, lietojot 20 mg trīs reizes dienā, tika novērots samazināts metiena lielums, samazināts mazuļa svars 1. dienā un samazināta 4-dienu dzīvildze. Efekti

neklīniskajos pētījumos tika atzīmēti ekspozīcijās, kas bija pietiekoši pārākas par maksimālo ekspozīciju cilvēkiem, tā norādot uz mazu saistību ar klīnisko pielietojumu.

Dzīvniekiem pie klīniski nozīmīgas iedarbības netika novērotas blakusparādības ar iespējamu nozīmi klīniskajā lietošanā, kādas nav novērotas arī klīniskajos pētījumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze (PH 102)

Kalcija hidroģēnfosfāts

Nātrija kroskarmeloze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 6mPas

Titāna dioksīds (E 171)

Triacetīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH alumīnija blisteri ar 90 vai 300 apvalkotām tabletēm.

PVH alumīnija blisters ar vienu devu kontūrligzdā pa 90 × 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1134/001

EU/1/16/1134/002

EU/1/16/1134/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15. septembris 2016

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mysildecard 20 mg apvalkotās tabletes
sildenafilis

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg sildenafilī (citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

90 apvalkotās tabletes

300 apvalkotās tabletes

90 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Mysildecard 20 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Iekļauts 2D svītrkods ar unikālo identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA**TIEŠAIS IEPAKOJUMS/BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mysildecard 20 mg apvalkotās tabletes
sildenafilis

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatis Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Mysildecard 20 mg apvalkotās tabletes sildenafilis

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Mysildecard un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mysildecard lietošanas
3. Kā lietot Mysildecard
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mysildecard
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mysildecard un kādam nolūkam tās lieto

Mysildecard satur aktīvo vielu sildenafilu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes (PED5) inhibitoriem.

Mysildecard paplašina plaušu asinsvadus, tādējādi pazeminot asinsspiedienu plaušās.

Mysildecard lieto, lai ārstētu paaugstinātu spiedienu plaušu asinsvados (pulmonālo arteriālo hipertensiju) pieaugušajiem un bērniem un pusaudžiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Mysildecard lietošanas

Nelietojiet Mysildecard šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret sildenafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs lietojat zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu ("uzbudinātājs"). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu sāpes krūtīs (stenokardiju). Mysildecard var bīstami pastiprināt šo zāļu darbību. Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, pastāstiet to savam ārstam. Ja īsti nezināt, kāda veida zāles Jūs lietojat, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.
- Ja Jūs lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskās tromboemboliskās pulmonārās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā sildenafilu, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguatu vai neesat pārlicināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.
- Ja Jums nesen bijis insults, sirdslēkme vai Jums ir smaga aknu slimība vai zems asinsspiediens (<90/50 mmHg).
- Ja Jūs lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, tādas kā ketokonazolu vai itrakonazolu, vai zāles, kas satur ritonavīru (pret HIV).
- Ja Jums jebkad ir bijis redzes zudums, ko izraisījusi traucēta asins pieplūde acs nervam, ko sauc par nearterītisko priekšējo išēmisko optisko neiropātiju (NPION).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mysildecard lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja

- Jūsu slimību izraisa nosprostota vai sašaurināta vēna plaušās drīzāk nekā nosprostota vai sašaurināta artērija;
- Jums ir smaga sirds slimība;
- Jums ir problēma ar sirds kambaru darbību;
- Jums ir augsts asinsspiediens plaušu asinsvados;
- Jums ir zems asinsspiediens miera stāvoklī;
- Jums ir liels šķidrums zudums (dehidratācija), kas var rasties pastiprinātas svīšanas gadījumā vai neuzņemot šķidrumu pietiekošā daudzumā. Tas var rasties saslimšanas gadījumā, kas norisinās ar drudzi, vemšanu vai caureju;
- Jums ir reta iedzimta acu slimība (*retinitis pigmentosa*);
- Jums ir izmaiņas sarkanajos asinīs ķermenīšos (sirpjveida šūnu anēmija), asins vēzis (leikoze), kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma) vai jebkāda dzimumlocekļa slimība vai deformācija;
- Jums šobrīd ir kuņģa čūla, asins recēšanas traucējumi (piemēram, hemofilija) vai problēmas ar deguna asiņošanu;
- Jūs lietojat zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Lietojot vīriešu erektilās disfunkcijas ārstēšanai, tika ziņots par PED5 inhibitoru, ieskaitot sildenafilu, izraisītām ar redzi saistītām blakusparādībām: daļēju, pēkšņu, pārejošu vai paliekošu redzes pasliktināšanos vai tās zudumu vienā vai abās acīs.

Ja Jums ir pēkšņa redzes pasliktināšanās vai pēkšņs redzes zudums, **pārtrauciet Mysildecard lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju pēc sildenafilu lietošanas. Ja Jums ir erekcija, kas ilgst vairāk par 4 stundām, **pārtrauciet Mysildecard lietošanu un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu** (skatīt arī 4. punktu).

Īpaši apsvērumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Ja Jūs slimojat ar nieru vai aknu slimību, Jums tas jāpasaka ārstam, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Bērni

Mysildecard nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam.

Citas zāles un Mysildecard

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

- Zāles, kuras satur nitrātus vai slāpekļa oksīda donorus, piemēram, amilnitrītu (“uzbudinātājs”). Šīs zāles bieži paraksta, lai novērstu stenokardiju vai „sāpes krūtīs” (skatīt 2. punktu Pirms Mysildecard lietošanas)
- Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat riociguatu (skatīt 2. sadaļu)
- Līdzekļi pulmonālās hipertensijas ārstēšanai (piemēram, bosentāns, iloprosts)
- Zāles, kas satur asinszāli (ārstniecības augs), rifampicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu (lieto arī epilepsijas ārstēšanai)
- Zāles asins šķīdināšanai (piemēram, varfarīns), lai gan tās neizraisīja nekādas nevēlamas blakusparādības
- Zāles, kas satur eritromicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotiskie līdzekļi, ko lieto noteiktu bakteriālu infekciju ārstēšanai), sahinavīru (HIV ārstēšanai) vai nefazodonu (garīgas depresijas ārstēšanai), jo var būt nepieciešama devas pielāgošana

- Alfa blokatori (piem., doksazosīns), ko izmanto augsta asinsspiediena ārstēšanai vai ar prostatu saistītu problēmu ārstēšanai, jo šo divu zāļu kombinācija var izraisīt pazemināta asinsspiediena radītos simptomus (piem., reiboni, apdullumu)
- Zāles, kas satur sakubitrilu/valsartānu, ko lieto sirds mazspējas ārstēšanai

Mysildecard kopā ar uzturu un dzērienu

Jums nevajadzētu dzert greipfrūtu sulu Mysildecard lietošanas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Mysildecard grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Mysildecard nevajadzētu nozīmēt sievietēm reproduktīvā vecumā, ja vien netiek izmantota atbilstoša kontracepcijas metode.

Mysildecard nokļūst mātes pienā ļoti nelielā daudzumā, un netiek paredzēts, ka tas varētu kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mysildecard var izraisīt reiboni un ietekmēt redzi. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas Jums jāzina, kā Jūs reaģējat uz zālēm.

Mysildecard satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Mysildecard

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 20 mg trīs reizes dienā (ar 6 līdz 8 stundu intervālu), lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem no 1 līdz 17 gadu vecumā ieteicamā deva ir vai nu 10 mg trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg, vai 20 mg trīs reizes dienā bērniem un pusaudžiem ar svaru > 20 kg, lietojot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. Augstākas devas bērniem nedrīkst lietot. Šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja nozīmētā deva ir 20 mg trīs reizes dienā. Pacientiem ar ķermeņa masu ≤ 20 kg un jaunākiem pacientiem, kuriem tabletes norīšana var sagādāt grūtības, citas zāļu formas var būt lietošanai atbilstošākas.

Ja esat lietojis Mysildecard vairāk nekā noteikts

Jūs nedrīkstat lietot vairāk zāļu, nekā Jūsu ārsts norādījis.

Ja esat lietojis vairāk zāļu, nekā Jums teikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Mysildecard lietošana vairāk nekā noteikts var izraisīt zināmo blakusparādību palielināšanās risku.

Ja esat aizmirsis lietot Mysildecard

Ja esat aizmirsis lietot Mysildecard lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet lietot Jūsu zāles parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Mysildecard

Pēkšņa Mysildecard lietošanas pārtraukšana var radīt Jūsu simptomu pasliktināšanos. Nepārtrauciet lietot Mysildecard, ja vien ārsts to Jums nav licis darīt. Jūsu ārsts var likt Jums samazināt devu dažas dienas pirms pilnīgas lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, pārtrauciet Mysildecard lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu (skatīt arī 2. punktu):

- ja Jūs novērojat pēkšņu redzes pasliktināšanos vai zudumu (biežums nav zināms);
- ja Jūs novērojat erekciju, kas ilgst vairāk par 4 stundām. Ir saņemti ziņojumi par ilgstošu un dažreiz sāpīgu erekciju vīriešiem pēc sildenafilā lietošanas (biežums nav zināms).

Pieaugušie

Ļoti bieži ziņotās (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) blakusparādības bija galvassāpes, sejas pietvīkums, gremošanas traucējumi, caureja un sāpes rokās vai kājās.

Bieži ziņotās (var rasties līdz 1 pacientam no 10) blakusparādības: zemādas infekcija, gripai līdzīgi simptomi, sinusu iekaisums, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija), šķidruma aizture organismā, miega traucējumi, nemiers, migrēna, trīcēšana, sāpes un durstīšanas sajūta, dedzināšanas sajūta, samazināta pieskāriena jutība, asiņošana acs mugurējā daļā, redzes pārmaiņas, aizmiglota redze un paaugstināta jutība pret gaismu, krāsu redzes pārmaiņas, acs kairinājums, asins pieplūde acīs/ sarkanas acis, reibonis, bronhīts, deguna asiņošana, deguna tecēšana, klepus, aizlikts deguns, kuņģa iekaisums, gastroenterīts, grēmas, hemoroīdi, vēdera uzpūšanās, sausa mute, matu izkrišana, ādas apsārtums, svīšana naktīs, muskuļu sāpes, muguras sāpes, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās.

Retāk ziņotas blakusparādības (var rasties līdz 1 pacientam no 100) ietvēra: samazinātu redzes asumu, redzes dubultošanos, traucējošas sajūtas acīs, asiņošanu no dzimumlocekļa, asinis spermā un/vai urīnā un krūšu palielināšanos vīriešiem.

Ir saņemti ziņojumi par izsitumiem uz ādas, pēkšņu dzirdes pasliktināšanos vai zudumu un pazeminātu asinsspiedienu ar sastopamības biežumu „nav zināmi” (sastopamības biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt).

Bērni un pusaudži

Bieži ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām (var rasties līdz 1 pacientam no 10): pneimonija, sirds mazspēja, sirds labā kambara mazspēja, ar sirdi saistīts šoks, augsts asinsspiediens plaušās, sāpes krūtīs, gļēbonis, elpceļu infekcijas, bronhīts, vīrusu infekcija kuņģa un zarnu traktā, urīnceļu infekcijas un caurumi zobos.

Šīs blakusparādības tika uzskatītas par saistītām ar terapiju un tika novērotas retāk (var rasties līdz 1 pacientam no 100): alerģiska reakcija (piemēram, ādas izsitumi, sejas, lūpu un mēles pietūkums, sēkšana, apgrūtināta elpošana vai rīšana), krampji, neregulāra sirdsdarbība, dzirdes traucējumi, elpas trūkums, gremošanas trakta iekaisums, traucētas gaisa plūsmas izraisīta sēkšana.

Ļoti bieži ziņotās blakusparādības (var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10) bija galvassāpes, vemšana, kakla infekcijas, drudzis, caureja, gripa un deguna asiņošana.

Bieži ziņotās blakusparādības (var rasties līdz 1 pacientam no 10) bija slikta dūša, pastiprināta erekcija, pneimonija un iesnas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mysildecard

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mysildecard satur

- Aktīvā viela ir sildenafilis (*Sildenafilum*). Katra tablete satur 20 mg sildenafilis (citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodolā: mikrokristāliskā celuloze (PH 102), kalcija hidroģēnfosfāts, nātrija kroskarmeloze (skatīt 2. punktu “Mysildecard satur nātriju”) un magnija stearāts.
Tabletes apvalkā: hipromeloze (6mPas), titāna dioksīds (E171) un triacetīns.

Mysildecard ārējais izskats un iepakojums

Mysildecard apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas tabletes. Tām uz vienas puses ir uzraksts M, uz otras burti SL un skaitlis 20. Tabletes ir blisteriepakojumos pa 90, 300 un (90 × 1) tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

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

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatri s CZ s.r.o

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri s ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri s Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

G.L. Pharma Eesti OÜ

Tel.: +372 50 87 043

Ελλάδα

Viatri s Hellas LTD

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri s Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri s Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri s Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri s Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri s 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

Viatri s Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatri s 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

Viatri s AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri s Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri s Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

Aurobindo Pharma Romania SRL

Tel: 004021 361 1011

Slovenija

Viatri s d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri s Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri s Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri s AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.