

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mysildecard 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Un comprimat filmat biconvex, rotund și alb (cu diametrul aproximativ de 6,5 mm), marcat cu M pe o parte a comprimatului și cu SL deasupra 20 pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort. Eficacitatea a fost demonstrată pentru hipertensiunea pulmonară primară și hipertensiunea pulmonară asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Copii și adolescenți

Tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară. Eficacitatea din punct de vedere al îmbunătățirii capacității de efort sau a hemodinamicii pulmonare a fost demonstrată în hipertensiune pulmonară primară și hipertensiune pulmonară asociată cu o afecțiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1).

4.2. Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. În cazul agravării stării clinice, chiar dacă tratamentul cu Mysildecard este urmat, trebuie avute în vedere alte metode de tratament.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 20 mg, de trei ori pe zi. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții care uită să ia Mysildecard, să ia o doză cât mai curând posibil și apoi să continue cu doza normală. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, doza recomandată la pacienți cu greutatea ≤ 20 kg este 10 mg de trei ori pe zi și pentru pacienți cu greutatea > 20 kg este 20 mg de trei ori pe zi. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate la copii și adolescenți cu HAP (de asemenea vezi pct. 4.4 și 5.1). Comprimatele de 20 mg nu trebuie utilizate în cazurile în care trebuie

administrata o doza de 10 mg de trei ori pe zi la pacienții tineri. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate pot fi mai potrivite pentru administrare alte forme farmaceutice.

Pacienți care utilizează alte medicamente

În general, orice ajustare a dozei trebuie administrată numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu /risc. Dacă sildenafilul este administrat în asociere cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicină sau saquinavir trebuie avută în vedere o reducere treptată a dozei până la 20 mg de două ori pe zi. În cazul administrării în asociere cu inhibitori mai potenți ai CYP3A4, cum sunt claritromicină, telitromicină și nefazodonă se recomandă o reducere treptată a dozei până la 20 mg o dată pe zi. Pentru administrarea sildenafil cu cei mai potenți inhibitori ai CYP3A4, vezi pct. 4.3. Pot fi necesare ajustări ale dozei de sildenafil în cazul administrării acestuia în asociere cu inductori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții vârstnici. Eficacitatea clinică evaluată prin măsurarea distanței parcurse prin mers pe jos în interval de 6 minute, poate fi mai scăzută la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică (clasele A și B Child-Pugh). O reducere a dozei la 20 mg de două ori pe zi trebuie avută în vedere după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil, doar dacă tratamentul nu este bine tolerat.

Sildenafil este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (clasă C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta mai mică de 1 an și nou-născuți)

În afara indicațiilor sale autorizate, sildenafil nu trebuie utilizat la nou-născuții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului deoarece riscurile sunt mai mari decât beneficiile (vezi pct. 5.1). Siguranța și eficacitatea sildenafil în cazul altor afecțiuni la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Întreruperea tratamentului

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu Mysildecard nu se asociază cu agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare prin fenomen de rebound. Cu toate acestea, pentru a evita posibila apariție a agravării bruște a stării clinice după întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere reducerea treptată a dozelor. În perioada de întrerupere a tratamentului se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Mod de administrare

Mysildecard este destinat doar pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate la intervale de aproximativ 6-8 ore, cu sau fără alimente.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Co-administrarea cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) sau cu orice formă de nitrați datorită efectelor hipotensoare ale nitraților (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Asocierea cu cei mai potenți inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir), vezi pct. 4.5.

Pacienții care și-au pierdut vederea la un ochi datorită neuropatiei optice ischemice anterioare, non-arteritice, (NAION) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranța sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți și, de aceea, este contraindicată administrarea sa:

- Insuficiență hepatică severă,
- Antecedente recente de accident vascular cerebral sau infarct miocardic,
- Hipotensiune arterială severă (tensiune arterială < 90/50 mmHg) la începerea tratamentului.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea administrării sildenafil nu a fost stabilită la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară severă (clasă funcțională IV). Dacă starea clinică se agravează, trebuie avute în vedere tratamente recomandate pentru stadiul sever al bolii (de exemplu epoprostenol) (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu-risc al sildenafilului nu a fost stabilit la pacienții încadrați în clasa funcțională OMS I de hipertensiune arterială pulmonară.

Studiile cu sildenafil au fost efectuate în forme de hipertensiune arterială pulmonară primară (HAP idiopatică), asociată cu boală de țesut conjunctiv sau afecțiune cardiacă congenitală (vezi pct. 5.1). Utilizarea sildenafilului în alte forme de HAP nu este recomandată.

În extensia pe termen lung a unui studiu la copii și adolescenți, a fost observată o creștere a numărului de decese la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate. Prin urmare, la copii și adolescenți cu HAP nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate (de asemenea vezi pct. 4.2 și 5.1).

Retinita pigmentară

Siguranța sildenafilului nu a fost studiată la pacienți cu tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate, cum ar fi *retinita pigmentară* (un număr mic al acestor pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene) și, de aceea, nu este recomandată utilizarea sa.

Acțiunea vasodilatatoare

Atunci când prescriu sildenafil, medicii trebuie să se gândească cu atenție dacă pacienții cu afecțiuni concomitente pot fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare ușoare sau moderate ale

sildenafilului, de exemplu pacienții cu hipotensiune arterială, pacienții cu depleție hidrică, cu obstrucție a căii de eiecție a ventriculului stâng sau cu tulburare vegetativă (vezi pct. 4.4).

Factori de risc cardiovascular

Conform experienței acumulate după punerea pe piață a sildenafilului pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbat, au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, inclusiv infarctul miocardic, angina pectorală instabilă, moartea subită de cauză cardiacă, aritmia ventriculară, hemoragia cerebro-vasculară, atacul ischemic tranzitoriu, hipertensiunea și hipotensiunea arterială, în asocieră temporală cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea acestor pacienți, dar nu toți pacienții, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenți. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după utilizarea sildenafilului fără desfășurarea actului sexual. Nu este posibil să fie stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau cu alții.

Priapism

Sildenafilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum ar fi angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni predispozante pentru priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul lezării țesutului penian și pierderea permanentă a potenței (vezi pct. 4.8).

Crize vaso-ocluzive la pacienți cu siclemie

Sildenafil nu trebuie utilizat la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară siclemiei. Într-un studiu clinic au fost raportate mai frecvent crizele vaso-ocluzive care au necesitat spitalizare de către pacienții tratați cu sildenafil comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, ceea ce a condus la o încheiere prematură a acestui studiu.

Reacții adverse oculare

Au fost raportate spontan cazuri de defecte vizuale în relație cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5. Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecțiune rară, au fost raportate spontan și într-un studiu observațional referitor la administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În cazul apariției subite a unei tulburări de vedere, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie luate în considerare alternative terapeutice (vezi pct. 4.3).

Blocante alfa-adrenergice

Se recomandă administrarea cu precauție a sildenafilului la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea asociată poate determina hipotensiune arterială simptomatică la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Tulburări de sângerare

Studiile efectuate cu trombocite umane au evidențiat că, *in vitro*, sildenafilul potențează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu. Nu există informații referitoare la siguranța administrării sildenafilului la pacienții cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie să fie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc posibil.

Antagoniști ai vitaminei K

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, poate exista un risc crescut de sângerare atunci când este început tratamentul cu sildenafil la pacienții care utilizează deja antagoniști ai vitaminei K, mai ales la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară secundară bolii de țesut conjunctiv.

Boala veno-ocluzivă

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea sildenafilului la pacienții cu hipertensiune pulmonară asociată bolii veno-ocluzive pulmonare. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de edem pulmonar care a pus în pericol viața în cazul utilizării vasodilatatoarelor (mai ales prostaciline) la acești pacienți. De aceea, dacă apar semne de edem pulmonar în timpul administrării sildenafilului pacienților cu hipertensiune pulmonară, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței bolii veno-ocluzive asociate.

Utilizarea sildenafil în asociere cu bosentan

Eficacitatea sildenafil la pacienți aflați deja în tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Utilizarea concomitentă cu alți inhibitori ai PDE5

Siguranța și eficacitatea sildenafil la administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai PDE5, inclusiv utilizarea combinată a sildenafil pentru disfuncții erectile, nu a fost studiată la pacienții cu HAP, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către izoenzimele 3A4 (calea majoră) și 2C9 (calea minoră) ale citocromului P450 (CYP). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inductorii acestor enzime pot crește clearance-ul sildenafilului. Pentru recomandări de dozaj, vezi pct. 4.2 și pct. 4.3.

Studii in vivo

A fost evaluată administrarea sildenafilului oral în asociere cu epoprostenol intravenos (vezi pct. 4.8 și pct. 5.1).

Eficacitatea și siguranța administrării sildenafilului în asociere cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (de exemplu ambrisentan, iloprost) nu a fost evaluată în studii clinice controlate. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării în asociere.

Eficacitatea și siguranța sildenafil în asociere cu alți inhibitori PDE5 nu a fost studiată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.4).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaționali efectuată pe baza datelor obținute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară a evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului

și/sau o creștere a biodisponibilității orale atunci când acesta a fost administrat în asociere cu substraturi ale CYP3A4 și cu asocierea dintre substraturi ale CYP3A4 și beta-blocante. Aceștia au fost singurii factori cu impact semnificativ statistic asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. Expunerea la sildenafil a pacienților aflați în tratament cu substraturi ale CYP3A4 și cu asocieri dintre substraturi ale CYP3A4 și beta-blocante a fost cu 43% și, respectiv, cu 66% mai mare comparativ cu cea a pacienților cărora nu li s-au administrat medicamente din aceste clase. Expunerea la sildenafil a fost de 5 ori mai mare în cazul utilizării unei doze de 80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu expunerea corespunzătoare unei doze de 20 mg de trei ori pe zi. Acest interval al concentrațiilor corespunde creșterii expunerii la sildenafil observate în studiile de interacțiune medicamentoasă special concepute cu inhibitori ai CYP3A4 (cu excepția inhibitorilor cei mai potenți ai CYP3A4, de exemplu ketoconazolul, itraconazolul, ritonavirul).

Inductorii CYP3A4 par a avea un impact substanțial asupra parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, ceea ce a fost confirmat în studiile de interacțiune *in vivo* cu bosentanul, inductor al CYP3A4.

Administrarea concomitentă a bosentan (un inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 și posibil CYP2C19) în doză de 125 mg de două ori pe zi cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) timp de 6 zile la voluntari sănătoși a determinat o scădere de 63% a ASC pentru sildenafil. O analiză farmacocinetică populațională a datelor obținute din studiile clinice după tratamentul cu sildenafil la pacienții adulți cu HAP, incluzând un studiu de 12 săptămâni de evaluare a eficacității și siguranței administrării orale de sildenafil 20 mg de trei ori pe zi, atunci când este asociată unei doze fixe de bosentan (62,5 mg – 125 mg de două ori pe zi) a indicat o scădere a expunerii la sildenafil în cazul administrării concomitente de bosentan, similară cu cea observată la voluntari sănătoși (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Eficacitatea sildenafilului trebuie monitorizată cu atenție la pacienții care utilizează inductori puternici ai CYP3A4, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea și rifampicina.

Administrarea asociată de ritonavir la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este și un inhibitor potent al citocromului P450, cu sildenafil (în doză unică de 100 mg), a determinat creșterea cu 300% (de 4 ori) a C_{max} a sildenafilului și cu 1000% (de 11 ori) a ASC a sildenafilului. La 24 ore valorile concentrației plasmatice a sildenafilului au fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanță cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea asociată de sildenafil și ritonavir este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Administrarea asociată de saquinavir la starea de echilibru (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV și al CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creșterea cu 140% a C_{max} a sildenafilului și cu 210% a ASC a sildenafilului. Sildenafilul nu a influențat parametrii farmacocinetici ai saquinavirului. Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2.

Atunci când sildenafil a fost administrat în doză unică de 100 mg în asociere cu eritromicina la starea de echilibru (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). Pentru recomandări de dozaj vezi pct. 4.2. La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat nici un efect al azitromicinei (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului de înjumătățire plasmatică corespunzător ale sildenafilului sau ale principalului său metabolit circulant. Nu este necesară ajustarea dozei. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 și inhibitor nespecific al CYP3A4, a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice a sildenafilului când a fost administrată în asociere cu sildenafilul (50 mg). Nu este necesară ajustarea dozei.

Există posibilitatea ca inhibitorii cei mai potenți ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol și itraconazol, să aibă efecte similare cu ale ritonavirului (vezi pct. 4.3). Există posibilitatea ca inhibitorii CYP3A4

precum claritromicina, telitromicina și nefazodona să aibă un efect cu intensitate intermediară între cea a ritonavirului și cea a inhibitorilor CYP3A4 precum saquinavirul sau eritromicina, expunerea estimată fiind de 7 ori mai mare. Prin urmare, se recomandă ajustarea dozelor atunci când sunt utilizați inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Analiza parametrilor farmacocinetici populaționali efectuată pe baza datelor obținute în studiile clinice referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară au sugerat că administrarea asociată a beta-blocantelor cu substraturi ale CYP3A4 poate determina creșteri suplimentare ale expunerii la sildenafil, comparativ cu cea observată în cazul administrării substraturilor CYP3A4 în monoterapie.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal și poate determina creșteri neînsemnate ale valorilor concentrației plasmatice a sildenafilului. Nu este necesară ajustarea dozei dar administrarea concomitentă a sildenafilului cu suc de grapefruit nu este recomandată.

Dozele unice de antiacide (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au afectat biodisponibilitatea sildenafilului.

Administrarea asociată a contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme și levonorgestrel 150 micrograme) nu a afectat parametrii farmacocinetici ai sildenafilului.

Nicorandil este un medicament hibrid cu acțiune de activare a canalelor de potasiu și de nitrat. Datorită nitrului din componență are potențialul de a determina interacțiuni severe cu sildenafil (vezi pct. 4.3).

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150$ micromoli) ale citocromului P450.

Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile dintre sildenafil și inhibitori nespecfici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii in vivo

Nu a fost observată nici o interacțiune semnificativă atunci când sildenafil (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele metabolizate de CYP2C9.

Sildenafil nu a avut nici un efect semnificativ asupra expunerii la atorvastatină (ASC a crescut cu 11%), ceea ce sugerează că sildenafil nu are un efect clinic relevant asupra CYP3A4.

Nu au fost observate interacțiuni semnificative între sildenafil (100 mg doză unică) și acenocumarol.

Sildenafil (50 mg) nu a potențat prelungirea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nu a potențat efectele hipotensive ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoși, cu media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, la starea de echilibru plasmatic, sildenafil oral (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea cu 50% a ASC a bosentanului (125 mg de două ori pe zi). O analiză farmacocinetică populațională a datelor obținute dintr-un studiu la pacienți adulți cu HAP aflați în tratament de fond cu bosentan (62,5 mg-125 mg de două ori pe zi), a indicat o creștere (20% (95% ÎI:9.8-30.8) a ASC a bosentanului în cazul administrării concomitente de sildenafil la starea de

echilibru (20 de mg de trei ori pe zi) mai mică decât cea observată la voluntari sănătoși la care s-a administrat concomitent sildenafil 80 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Într-un studiu de interacțiune specifică, în care sildenafil (100 mg) a fost administrat în asociere cu amlodipina la pacienți hipertensivi, s-a produs o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Reducerea suplimentară corespunzătoare a tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au avut o intensitate similară celei observate la administrarea sildenafilului în monoterapie la voluntari sănătoși.

În trei studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafil (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienților cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) stabilizată sub tratamentul cu doxazosin. La aceste grupuri aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv, 4/5 mmHg. Când sildenafil și doxazosin au fost administrate concomitent pacienților stabilizați sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus amețeli și stare de confuzie, dar nu și sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina apariția hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienții susceptibili (vezi pct. 4.4).

Sildenafil (100 mg doză unică) nu a influențat parametrii farmacocinetici la starea de echilibru ai inhibitorului proteazei HIV, saquinavir, care este substrat/inhibitor al CYP3A4.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensive ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea asociată a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice tip de nitrați (vezi pct. 4.3).

Riociguat : Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sildenafil nu are nici un impact semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice ale contraceptivelor orale (etinilestradiol 30 micrograme și levonorgestrel 150 micrograme).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipotensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă și contracepția la bărbați și femei

Datorită lipsei datelor cu privire la efectele sildenafil la femei gravide, Mysildecard nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă decât dacă sunt utilizate măsuri de contracepție adecvate.

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea sildenafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii și dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datorită lipsei datelor, Mysildecard nu trebuie utilizat de femeile gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile care alăptează. Datele obținute de la o singură pacientă care a alăptat indică faptul că sildenafilul și metabolitul său activ, n-desmetilsildenafilul, se excretă în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu sunt disponibile date clinice privind reacțiile adverse la copiii alăptați, însă nu se anticipează reacții adverse provocate de cantitățile ingerate. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să facă o evaluare clinică atentă a mamei privind necesitatea administrării de sildenafil și a potențialelor reacții adverse asupra copilului alăptat.

Fertilitatea

Datele non-clinice bazate pe studiile convenționale de fertilitate nu au indicat nici un pericol pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mysildecard are influență moderată asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje.

Deoarece au fost raportate amețeli și tulburări de vedere în studiile clinice cu sildenafil, pacienții trebuie să fie avertizați referitor la cum îi poate afecta Mysildecard, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-un studiu pivot cu sildenafil, controlat cu placebo, referitor la hipertensiunea arterială pulmonară, un număr total de 207 pacienți au fost randomizați și tratați cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg sau 80 mg de trei ori pe zi, iar 70 pacienți au fost randomizați pentru administrare de placebo. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni. Frecvența globală de întrerupere a tratamentului la pacienții tratați cu sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg și 80 mg de trei ori pe zi a fost 2,9%, 3,0% și respectiv 8,5% comparativ cu 2,9% pentru administrare de placebo. Din cei 277 subiecți tratați în studiul pivotal, 259 au fost incluși într-un studiu de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată, de 20 mg de trei ori pe zi) și după 3 ani, 87% din cei 183 de pacienți din grupul de tratament studiat, erau tratați cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi.

Într-un studiu controlat cu placebo utilizând sildenafil ca adjuvant la epoprostenol intravenos în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la un număr total de 134 pacienți s-a administrat sildenafil (ajustarea fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcție de tolerabilitate) și epoprostenol, iar la 131 pacienți s-a administrat placebo și epoprostenol. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența globală a întreruperii tratamentului la pacienții cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol din cauza reacțiilor adverse a fost 5,2% comparativ cu 10,7% în grupul de pacienți cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Noile reacții adverse care s-au observat mai frecvent în grupul de pacienți cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol au fost hiperemia oculară, vedere încețoșată, congestie nazală, transpirații nocturne, dursalgie și xerostomie. Reacțiile adverse cunoscute cefaleea, hiperemie facială tranzitorie, dureri ale extremităților și edem s-au observat cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat sildenafil/epoprostenol decât

la pacienții cărora li s-a administrat placebo/epoprostenol. Dintre pacienții care au finalizat studiul inițial, 242 au intrat în studiul de extensie pe termen lung. Au fost administrate doze de până la 80 mg de trei ori pe zi și după 3 ani, 68% din cei 133 de pacienți din grupul de tratament studiat erau tratați cu sildenafil 80 mg de trei ori pe zi.

În cele două studii controlate placebo, în general, reacțiile adverse au fost ușoare până la moderate ca severitate. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 10\%$) în cazul tratamentului cu sildenafil față de placebo au fost: cefalee, hiperemie facială tranzitorie, dispepsie, diaree și durere la nivelul extremităților.

Într-un studiu efectuat pentru evaluarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil, datele de siguranță pentru doza de sildenafil 20 mg administrată de trei ori pe zi (doza recomandată) și pentru doza de sildenafil 80 mg administrată de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată) au fost concordante cu profilul de siguranță stabilit pentru sildenafil în studiile anterioare privind HAP la adulți.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

În Tabelul 1 de mai jos, reacțiile adverse apărute la $> 1\%$ dintre pacienții tratați cu sildenafil și care au fost mai frecvente (diferență $> 1\%$) în cazul administrării sildenafil în doze de 20, 40 sau 80 mg de trei ori pe zi în cadrul studiului pivot sau în cadrul setului combinat de date referitor la sildenafil din ambele studii controlate cu placebo referitoare la hipertensiunea arterială pulmonară, sunt prezentate pe grupe de clasă terapeutică și frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Rapoartele din experiența după punere pe piață sunt prezentate cu caractere italice.

Tabelul 1: Reacții adverse la adulți din studiile cu sildenafil controlate cu placebo pentru HAP și din experiența de după punerea pe piață

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (V.14.0)	Reacția adversă
Infecții și infestări Frecvente	celulită, gripă, bronșită, sinuzită, rinită, gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice Frecvente	anemie
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente	retenție lichidiană
Tulburări psihice Frecvente	insomnie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente Frecvente	cefalee migrenă, tremor, parestezie, senzație de arsură, hipoestezie

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (V.14.0)	Reacția adversă
Tulburări oculare Frecvente Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	hemoragie retiniană, tulburări de vedere, vedere încețoșată, fotofobie, cromatopsie, cianopsie, iritație oculară, hiperemie oculară reducerea acuității vizuale, diplopie, senzație anormală în ochi neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)*, ocluzie vasculară retiniană*, defect de câmp vizual*
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente Frecvență necunoscută	vertij pierdere subită a auzului
Tulburări vasculare Foarte frecvente Frecvență necunoscută	hiperemie facială tranzitorie hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente	epistaxis, tuse, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Frecvente	diaree, dispepsie gastrită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, distensie abdominală, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente Frecvență necunoscută	alopecie, eritem, transpirații nocturne erupție tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente Frecvente	durere la nivelul extremităților mialgii, dursalgii
Tulburări renale și ale căilor urinare Mai puțin frecvente	hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente Frecvență necunoscută	hemoragie peniană, hematospermie, ginecomastie priapism, erecție crescută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente	pirexie

*Aceste evenimente/reacții au fost raportate la pacienți care au utilizat sildenafilul pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbat.

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu sildenafilul, placebo controlat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu hipertensiune arterială pulmonară, un număr total de 174 pacienți au fost tratați cu sildenafilul de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg la pacienți cu greutatea > 20 kg; nici unui pacient cu greutatea ≤ 20 kg nu i s-a administrat doză mică), doză medie (10 mg la pacienți cu greutatea ≥ 8-20 kg; 20 mg la pacienți cu greutatea ≥ 20-45 kg; 40 mg la pacienți > 45 kg) sau doză mare (20 mg la pacienți cu greutatea ≥ 8-20 kg; 40 mg la pacienți cu greutatea ≥ 20-45 kg; 80 mg la pacienți cu greutatea > 45 kg) și 60 pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Profilul reacțiilor adverse observate în acest studiu pediatric a fost în general asemănător cu cel observat la adulți (vezi tabelul 1). Cele mai frecvente reacții adverse semnalate (cu o frecvență $\geq 1\%$) la pacienții cărora li s-a administrat sildenafilul (în doze combinate) și cu o frecvență $> 1\%$ față de pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost febră, infecții ale tractului respirator superior (fiecare cu 11,5%), vărsături (10,9%), erecții intensificate (inclusiv erecții peniene spontane la pacienții de sex masculin) (9,0%), greață, bronșită (fiecare 4,6%), faringită (4,0%), rinoree (3,4%) pneumonie și rinită (fiecare 2,9%).

Din cei 234 de copii și adolescenți tratați în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecți au fost incluși în extensia de lungă durată a studiului. Subiecții la care s-a administrat terapie activă cu sildenafilul au continuat cu aceeași schemă terapeutică, în timp ce pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiul de scurtă durată au fost redistribuiți aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafilul.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pe întreaga durată a studiilor de scurtă și lungă durată au fost în general similare cu cele observate în studiul de scurtă durată. Reacțiile adverse cu o frecvență $> 10\%$ din cei 229 de subiecți tratați cu sildenafilul (grupul cu doze combinate, incluzând 9 pacienți ce nu au fost incluși în studiul de lungă durată) au fost infecția tractului respirator superior (31%), cefalee (26%), vărsături (22%), bronșită (20%), faringită (18%), pirexie (17%), diaree (15%), respectiv gripă și epistaxis (12% fiecare). Majoritatea acestor reacții adverse au fost considerate ca având un grad de severitate ușor până la moderat.

Au fost raportate evenimente adverse grave la 94 (41%) din cei 229 de pacienți la care s-a administrat sildenafilul. Din cei 94 de subiecți care au raportat evenimente adverse grave, au fost 14/55 (25,5%) pacienți în grupul cu doză mică, 35/74 (47,3%) în grupul cu doză medie și 45/100 (45%) în grupul cu doză mare. Cele mai frecvente evenimente adverse grave care au apărut cu o frecvență $\geq 1\%$ la pacienții la care s-a administrat sildenafilul (doze combinate) au fost: pneumonie (7,4%), insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară (5,2% fiecare), infecția tractului respirator superior (3,1%), insuficiență ventriculară dreaptă, gastroenterită (2,6% fiecare), sincopă, bronșită, bronhopneumonie, hipertensiune arterială pulmonară (2,2% fiecare), durere toracică, carii dentare (1,7% fiecare) și șoc cardiogenic, gastroenterită virală, infecția tractului urinar (1,3% fiecare).

S-a considerat că următoarele evenimente adverse grave au fost asociate tratamentului: enterocolită, convulsii, hipersensibilitate, stridor, hipoxie, surditate neurosenzorială și aritmie ventriculară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9. Supradozaj

În studiile cu doză unică efectuate la voluntari sănătoși, cu doze de până la 800 mg sildenafilul, reacțiile adverse au fost similare celor observate în cazul administrării dozelor mai mici, dar frecvența de apariție și severitatea lor au fost crescute. La doze unice de 200 mg sildenafilul incidența reacțiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, amețeli, dispepsie, congestie nazală și tulburări de vedere) a fost crescută.

În cazuri de supradozaj, trebuie luate măsurile standard de susținere a funcțiilor vitale. Nu este de așteptat ca dializa renală să grăbească eliminarea sildenafilului, deoarece acesta este legat în proporție mare de proteinele plasmatică și nu este eliminat în urină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. Codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acțiune

Sildenafil este un inhibitor potent și selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifică guanozid monofosfatului ciclic (GMPc), care este responsabilă de degradarea GMPc. PDE5 nu este prezentă numai în corpii cavernoși ai penisului, ci și la nivelul vaselor sanguine pulmonare. Astfel, sildenafil crește activitatea GMPc din musculatura netedă a pereților vasculari pulmonari determinând relaxarea acestora. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară acest efect poate determina vasodilatația patului vascular pulmonar și, la un nivel mai redus, vasodilatație sistemică.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că sildenafil prezintă selectivitate pentru PDE5. Efectul său este mai intens asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în calea fototransducției retiniene. Selectivitatea este de peste 80 ori mai mare decât cea pentru PDE1 și de peste 700 ori decât cea pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În particular, sildenafil are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoenzima fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilității cardiace.

Sildenafil determină scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu produc efecte clinice. După administrarea cronică a dozei de 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică, valoarea medie a scăderii tensiunii arteriale sistolice și diastolice față de valoarea inițială a fost de 9,4 mmHg și, respectiv, de 9,1 mmHg. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară au fost observate efecte mai puțin evidente de scădere a tensiunii arteriale (reducerea a fost de 2 mmHg atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât și pentru cea diastolică). În cazul administrării dozei recomandate de 20 mg de trei ori pe zi, nu au fost observate reduceri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea dozelor orale unice de sildenafil de până la 100 mg la voluntari sănătoși nu a determinat efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG. După administrarea cronică a 80 mg de trei ori pe zi la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară nu au fost raportate efecte clinice relevante care să corespundă unor modificări ale aspectului ECG.

Într-un studiu referitor la efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienți cu boală coronariană severă (stenoză care afectează > 70% din lumenul a cel puțin unei artere coronare), tensiunile arteriale medii sistolică și diastolică în condiții de repaus au scăzut cu 7% și, respectiv, cu 6% față de valorile inițiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9%. S-a demonstrat că sildenafil nu influențează debitul cardiac și nu afectează fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

La unii subiecți examinați pe baza testului Farnsworth–Munsell cu 100 nuanțe de culoare la 1 oră după administrarea unei doze de 100 mg, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), efecte care au dispărut după 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat al acestei modificări în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada fototransducției retiniene. Sildenafil nu are nici un efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo efectuat la un număr mic de pacienți cu diagnostic de degenerescență maculară apărută la vârstă mică (n = 9), sildenafil (doză unică, 100 mg) nu a determinat modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, testul pentru discriminarea culorilor efectuat cu ajutorul simulării luminilor semaforului, perimetrul Humphrey și fotostresul).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

A fost realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la 278 pacienți cu hipertensiune pulmonară primară, hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv și hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. Pacienții au fost randomizați în 4 grupuri de tratament: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg sau sildenafil 80 mg, de trei ori pe zi. Dintre cei 278 pacienți randomizați, la 277 pacienți s-a administrat cel puțin 1 doză din medicamentul investigat. Populația studiată a constat din 68 (25%) bărbați și 209 (75%) femei, cu media de vârstă de 49 ani (interval: 18-81 ani) și cu valori inițiale ale testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute cuprinse între 100 m și 450 m, inclusiv (media: 344 m). 175 pacienți (63%) incluși au fost diagnosticați cu hipertensiune pulmonară primară, 84 (30%) cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv și 18 (7%) cu hipertensiune arterială pulmonară secundară reparării chirurgicale ale leziunilor cardiace congenitale. Majoritatea pacienților a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională OMS II (107/277, 39%) sau III (160/277, 58%), cu o valoare medie a distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de 378 m și, respectiv, de 326 m; doar câțiva pacienți au fost diagnosticați inițial cu hipertensiune arterială de clasă funcțională I (1/277, 0,4%) sau IV (9/277, 3%). Pacienții cu fracția de ejejecție a ventriculului stâng < 45% sau cu fracție ventriculară stângă scurtată < 0,2% nu au fost cuprinși în studiu.

Sildenafil (sau placebo) a fost administrat pacienților cu tratament de fond, care a inclus o asociere de anticoagulante, digoxină, blocați ai canalelor de calciu, diuretice sau oxigen. Nu a fost permisă utilizarea prostacilinei, analogilor prostaciclinelor și antagoniștilor receptorilor de endotelină ca tratament asociat și, de asemenea, nici suplimentarea cu arginină. Pacienți la care tratamentul inițial cu bosentan a înregistrat un eșec au fost excluși din studiu.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile inițiale până la cele observate în a 12-a săptămână de tratament. A fost observată o creștere semnificativă a valorilor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute la toate cele 3 grupe la care s-a administrat sildenafil față de grupul la care s-a administrat placebo. Creșterile corectate placebo ale valorilor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute au fost de 45 m ($p < 0,0001$), de 46 m ($p < 0,0001$) și de 50 m ($p < 0,0001$) în cazul dozelor de sildenafil de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Nu au fost observate diferențe semnificative între efectele diferitelor doze. Pentru pacienții cu o valoare inițială a testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute < 325 m, a fost observată o eficacitate îmbunătățită la doze mai mari (ameliorări corectate placebo de 58 metri, 65 metri și 87 metri pentru doze 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi).

Când s-a făcut analiza pe baza claselor funcționale OMS, la grupul tratat cu 20 mg s-a observat o creștere semnificativă statistic a valorii testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute. Pentru clasa II și clasa III, creșterile observate după corecția cu placebo, au fost de 49 metri ($p = 0,0007$) și respectiv, de 45 metri ($p = 0,0031$).

Îmbunătățirea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute a fost evidentă după 4 săptămâni de tratament, acest efect fiind menținut la 8 și la 12 săptămâni. În cadrul subgrupurilor rezultatele au fost în general în concordanță cu etiologia (hipertensiune pulmonară primară și hipertensiune arterială pulmonară asociată cu boli ale țesutului conjunctiv), clasa funcțională OMS, sex, rasă, localizare, media tensiunii arteriale pulmonare și indicele rezistenței vasculare pulmonare.

Toți pacienții care au utilizat oricare dintre dozele de sildenafil administrate au prezentat reduceri semnificative statistic ale tensiunii arteriale pulmonare medii (TAPm) și rezistenței vasculare pulmonare (RVP) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Efectele corectate placebo pentru TAPm au fost de -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) și -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Efectele

corectate placebo pentru RVP au fost de -178 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0051), -195 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0017) și -320 dyne.sec/cm⁵ (p<0,0001) pentru sildenafil administrat în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi. Scăderea procentuală a RVP la 12 săptămâni pentru administrare de sildenafil 20 mg, 40 mg și 80 mg de trei ori pe zi (11,2%, 12,9%, 23,3%) a fost proporțional mai mare decât scăderea rezistenței vasculare sistemice (7,2%, 5,9%, 14,4%). Nu este cunoscut efectul sildenafilului asupra mortalității.

Un procent mai mare de pacienți pe fiecare dintre grupurile de doze de sildenafil administrate (adică 28%, 36% și 42% din pacienții cărora li s-a administrat sildenafil în doze de 20 mg, 40 mg și respectiv 80 mg de trei ori pe zi) au indicat o îmbunătățire de cel puțin o clasă funcțională OMS la săptămâna 12 în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (7%). Riscurile relative corespunzătoare au fost 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) și 5,75 (p<0,0001).

Date privind supraviețuirea pe termen lung la pacienți netratați anterior

Pacienții înrolați în studiul pivot au fost eligibili pentru a fi incluși în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 87% dintre pacienți li se administra doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 207 pacienți au fost tratați cu sildenafil în studiul pivot și situația supraviețuirii lor pe termen lung a fost analizat pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populație, estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost 96%, 91% și respectiv, 82%. Supraviețuirea la 1, 2 și 3 ani la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa II, conform clasificării OMS la includerea în studiu, a fost de 99%, 91% și respectiv 84%, iar la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa III, conform clasificării OMS la includerea în studiu a fost de 94%, 90% și respectiv, 81%.

Eficacitatea la pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (în cazul utilizării în asociere cu epoprostenol)

S-a realizat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo la 267 pacienți cu HAP și care au fost stabiliți cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă. Pacienții cu HAP au inclus pacienți cu Hipertensiune Arterială Pulmonară Primară (212/267, 79%) și pacienți cu HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (55/267, 21%). Cei mai mulți pacienți s-au încadrat în Clasa funcțională II (68/267, 26%) sau III (157/267, 66%) conform clasificării OMS; mai puțini pacienți s-au încadrat în Clasele funcționale I (3/267, 1%) sau IV (16/267, 6%) la momentul evaluării inițiale; pentru câțiva pacienți (5/267, 2%) Clasa funcțională conform clasificării OMS nu a fost cunoscută. Pacienților li s-a administrat randomizat placebo sau sildenafil (ajustare cu doză fixă a dozelor începând de la 20 mg, la 40 mg apoi 80 mg de trei ori pe zi, în funcție de tolerabilitate) în asociere cu epoprostenol administrat pe cale intravenoasă.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în studiu a fost modificarea rezultatelor testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. S-a observat un beneficiu clinic semnificativ al sildenafilului comparativ cu placebo în cadrul testului distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute. S-a observat o creștere medie corectată, a distanței parcurse prin mers, de 26 m în favoarea sildenafilului (ÎI 95%: 10,8, 41,2) (p = 0,0009). În cazul pacienților la care inițial, distanța parcursă prin mers a fost ≥ 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 38,4 m a distanței parcurse în favoarea sildenafilului; în cazul pacienților la care inițial, distanța parcursă prin mers a fost < 325 metri, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 2,3 metri a distanței parcurse în favoarea placebo. În cazul pacienților cu HAP primară, rezultatul tratamentului a fost o creștere de 31,1 metri comparativ cu o creștere de 7,7 metri observată la pacienții cu HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. Diferența între rezultatele observate în cadrul acestor subgrupuri randomizate ar fi posibil să apară întâmplător ținând cont de numărul limitat de subiecți incluși în studiu.

Pacienții cărora li s-a administrat sildenafil au obținut o reducere semnificativă statistic a tensiunii arteriale pulmonare medii (mPAP) în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo. S-a observat un rezultat mediu al tratamentului corectat pentru placebo de -3,9 mmHg în favoarea sildenafil (ÎI 95%: -5,7, -2,1) (p = 0,00003). Un criteriu final de evaluare secundar a fost timpul scurs până la agravarea clinică, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de agravare

clinică (deces, transplant pulmonar, inițierea terapiei cu bosentan sau deteriorare clinică ce necesită o modificare în terapia cu epoprostenol). Tratamentul cu sildenafil a întârziat în mod semnificativ timpul scurs până la agravarea clinică a HAP, comparativ cu placebo ($p = 0,0074$). 23 pacienți din grupul placebo (17,6%) au prezentat evenimente de agravare clinică în comparație cu 8 pacienți din grupul tratat cu sildenafil (6,0%).

Date privind supraviețuirea pe termen lung în studiul privind tratamentul de fond cu epoprostenol

Pacienții înrolați în studiul cu privire la asocierea la epoprostenol au fost eligibili pentru a fi incluși în studiul de extensie, deschis, pe termen lung. După 3 ani, la 68% dintre pacienți li s-a administrat doza de 80 mg de trei ori pe zi. Un total de 134 pacienți au fost tratați cu sildenafil în studiul inițial, iar situația supraviețuirii lor pe termen lung a fost analizată pentru o perioadă de minimum 3 ani. În această populație, estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2 și 3 ani au fost 92%, 81% și respectiv, 74%.

Eficacitatea și siguranța la pacienții adulți cu HAP (în tratamentul combinat cu bosentan)

A fost realizat un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 103 subiecți clinic stabili cu HAP (OMS CF II și III) aflați în tratament cu bosentan de cel puțin trei luni. Pacienții cu HAP au inclus pacienți cu HAP primară și pacienți cu HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv. Pacienții au fost randomizați pentru tratament cu placebo sau cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) în asociere cu bosentan (62,5-125 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea valorii DM6M în săptămâna 12 față de momentul inițial. Rezultatele au indicat că nu există o diferență semnificativă în modificarea medie a valorii DM6M față de momentul de referință între sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și placebo (13,62 m (95% ÎI: -3,89 la 31,12) și respectiv 14,08 m (95% ÎI: -1,78 la 29,95)).

Diferențe între valorile DM6M au fost observate între pacienții cu HAP primară și HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv. În cazul subiecților cu HAP primară (67 subiecți), modificările medii față de momentul de referință au fost de 26,39 m (95% ÎI: 10,70 to 42,08) pentru grupul tratat cu sildenafil, respectiv 11,84 m (95% ÎI: -8,83 la 32,52) pentru grupul tratat cu placebo. Cu toate acestea, în cazul subiecților cu HAP asociată cu boală de țesut conjunctiv (36 subiecți) modificările medii față de momentul inițial au fost de -18,32 m (95% ÎI: -65,66 la 29,02) pentru grupul tratat cu sildenafil și respectiv 17,50 m (95% ÎI: -9,41 la 44,41) pentru grupul tratat cu placebo.

În general, reacțiile adverse au fost similare la cele două grupuri de tratament (sildenafil și bosentan comparativ cu bosentan în monoterapie) și au fost consecvente cu profilul de siguranță cunoscut al sildenafilului utilizat în monoterapie (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Efecte asupra mortalității la adulți cu HAP

Un studiu pentru investigarea efectelor diferitelor valori ale dozei de sildenafil asupra mortalității la adulții cu HAP a fost efectuat după observarea unui risc de mortalitate mai mare la copiii și adolescenții tratați cu o doză mai mare de sildenafil, administrată de trei ori pe zi, pe baza greutății corporale, comparativ cu cei care luau o doză mai redusă în studiul clinic de extensie de lungă durată la copii și adolescenți (vezi mai jos Copii și adolescenți – Hipertensiune arterială pulmonară – Date obținute din extensia de lungă durată).

Studiul a fost unul randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele și a inclus 385 de adulți cu HAP. Pacienții au fost repartizați în mod aleatoriu 1:1:1 într-unul din grupurile de administrare de doze cu trei valori diferite (doza de 5 mg de trei ori pe zi (de 4 ori mai mică decât doza recomandată), doza de 20 mg de trei ori pe zi (doza recomandată) și doza de 80 mg de trei ori pe zi (de 4 ori doza recomandată)). În total, majoritatea subiecților nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (83,4%). Pentru majoritatea subiecților, etiologia HAP a fost idiopatică (71,7%). Cea mai frecventă clasă funcțională OMS a fost clasa III (57,7% dintre subiecți). Toate cele trei grupuri de tratament au fost echilibrate optim referitor la caracteristicile demografice ale antecedentelor stratificate la momentul inițial cu privire la tratamentul HAP și la etiologia HAP, precum și la categoriile claselor funcționale OMS.

Ratele de mortalitate au fost 26,4% (n = 34) pentru doza de 5 mg de trei ori pe zi, 19,5% (n = 25) pentru doza de 20 mg de trei ori pe zi și 14,8% (n = 19) pentru doza de 80 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială pulmonară

Un număr total de 234 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani au fost tratați într-un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, cu grup paralel placebo controlat, cu doze variabile. Subiecții (38% bărbați și 62% femei) aveau greutatea corporală ≥ 8 kg și prezentau hipertensiune pulmonară primară (HPP) [33%], sau HAP secundară unei afecțiuni cardiace congenitale [sunt sistemico-pulmonar 37%, intervenție chirurgicală 30%]. În acest studiu clinic, 63 din 234 (27%) pacienți aveau vârsta < 7 ani (doză mică de sildenafil = 2, doză medie de sildenafil = 17, doză mare de sildenafil = 28, placebo = 16) și 171 din 234 (73%) pacienți aveau vârsta de 7 ani sau mai mare (doză mică de sildenafil = 40, doză medie de sildenafil = 38, doză mare de sildenafil = 49, placebo = 44). La momentul inițial majoritatea subiecților erau în clasă funcțională OMS I (75/234, 32%) sau II (120/234, 51%); mai puțini pacienți erau în clasă III (35/234, 15%) sau IV (1/234, 0.4%); pentru câțiva pacienți (3/234, 1.3%) nu a fost cunoscută clasa funcțională OMS.

Pacienții nu mai utilizaseră anterior tratament specific pentru HAP (pacienți naivi) iar utilizarea de prostaciline, analogi de prostaciline și antagoniști ai receptorilor de endotelină nu a fost permisă și nici utilizarea suplimentelor cu arginină, nitraților, blocanților alfa-adrenergice și inhibitorilor CYP450 3A4 potenți.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacității tratamentului cronic de 16 săptămâni cu sildenafil oral la pacienți pediatrici, în îmbunătățirea capacității de efort măsurate prin Testul Exercițiului Cardiopulmonar (CPET) la pacienții capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul (n = 115). Obiectivele secundare au inclus monitorizare hemodinamică, evaluare simptomelor, clasa funcțională OMS, modificări ale tratamentului de fond și măsurarea calității vieții.

Subiecții au fost incluși în unul din trei grupuri de tratament cu sildenafil, în care s-a administrat sildenafil oral de trei ori pe zi în regim de doză mică (10 mg), doză medie (10-40 mg) sau doză mare (20-80 mg) sau placebo. În cadrul unui grup, dozele efectiv administrate au depins de greutatea corporală (vezi pct. 4.8). Proporția de pacienți la care se administra medicație de susținere la momentul inițial (anticoagulante, digoxin, blocante ale canalelor de calcium diuretice și/sau oxigen) a fost asemănătoare pentru grupul de tratament combinat cu sildenafil (47,7%) și grupul placebo (41,7%).

Criteriul final principal a fost modificarea placebo-ajustată a valorii maxime a volumului de oxigen consumat (VO_2), de la momentul inițial până la săptămâna 16, măsurată prin testarea CPET în grupurile de doze combinate (Tabel 2). Un total de 106 din 234 (45%) de pacienți au fost apti pentru evaluare prin CPET, fiind acei copii cu vârsta ≥ 7 ani, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul. Copiii cu vârsta < 7 ani (doze de sildenafil combinate = 47; placebo = 16) au fost evaluabili doar pentru criteriile finale secundare. La momentul inițial valorile maxime mediane ale volumului de oxigen consumat (VO_2) erau comparabile în cadrul grupurilor de tratament cu sildenafil (17,37 până la 18,03 ml/kg/min) și ușor mai mari pentru grupul placebo (20,02 ml/kg/min). Rezultatele analizei principale (grupurile de doze combinate față de placebo) nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (p = 0,056) (vezi Tabel 2). Diferența estimată dintre doza medie de sildenafil și placebo a fost 11,33% (ÎI 95%: 1,72 până la 20,94) (vezi Tabel 2).

Tabel 2: Modificare procentuală față de momentul inițial, placebo ajustată, a valorii maxime a VO₂, în funcție de grupul de tratament activ

Grupul de tratament	Diferență estimată	Interval de încredere 95%
Doză mică (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Doză medie (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Doză mare (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Grupurile de doze combinate (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 pentru grupul placebo

Estimările au fost facute pe baza analizei ANCOVA cu ajustări ale valorile maxime ale VO₂, etiologiei și categoriei de greutate la momentul inițial pentru covariabile

Îmbunătățirile asociate dozelor au fost observate în cazul indexului de rezistență vasculară pulmonară (IRVP) și presiunea arterială pulmonară medie (PAPm). În grupurile de tratament cu sildenafil în doză crescută și medie s-au înregistrat scăderi ale IRVP față de placebo, din 18% (Î 95%: 2% până la 32%) și respectiv 27% (Î 95%: 14% până la 39%), în timp ce în grupul de tratament cu doză scăzută nu s-a înregistrat nici o diferență semnificativă față de placebo (diferență de 2%). În comparație cu placebo, în grupurile de tratament cu sildenafil în doză medie și crescută s-au înregistrat modificări ale PAPm față de momentul inițial de -3.5 mmHg (Î 95%: -8,9, 1,9) și respectiv -7.3 mmHg (Î 95%: -12,4, -2,1), în timp ce în grupul de tratament cu doză mică nu s-a înregistrat o diferență semnificativă față de placebo (diferență de 1,6 mmHg). Îmbunătățiri ale indicelui cardiac au fost observate în cazul tuturor celor trei grupuri de tratament cu sildenafil față de placebo, 10% pentru grupul de tratament cu doză mică, 4% pentru grupul de tratament cu doză medie și respectiv 15% pentru grupul de tratament cu doză mare.

Îmbunătățiri semnificative de clasă funcțională au fost demonstrate doar la pacienții tratați cu doze mari de sildenafil în comparație cu placebo. Riscurile relative pentru grupurile de tratament cu sildenafil în doză mică, medie și mare comparativ cu placebo au fost de 0,6 (Î 95%: 0,18, 2,01), 2,25 (Î 95%: 0,75, 6,69) și respectiv 4,52 (Î 95%: 1,56, 13,10).

Date obținute din extensia de lungă durată

Din cei 234 de copii tratați în studiul de scurtă durată controlat cu placebo, 220 de subiecți au fost incluși în extensia de lungă durată a studiului. Subiecții din grupul placebo în cadrul studiului de scurtă durată au fost redistribuiți aleatoriu în grupuri de tratament cu sildenafil; pacienții cu greutatea ≤ 20 kg au fost distribuiți în grupurile cu doză medie sau mare (1:1), în vreme ce subiecții cu greutatea > 20 kg au fost distribuiți în grupurile cu doză mică, medie sau mare (1:1:1). Din totalul de 229 de subiecți tratați cu sildenafil, 55 au fost incluși în grupul cu doză mică, 74 în grupul cu doză medie și respectiv 100 în grupul cu doză mare. Pe parcursul studiilor de scurtă și lungă durată, durata totală a tratamentului de la începutul studiului dublu-orb pentru subiecți individuali a fost cuprinsă între 3 și 3129 de zile. În funcție de grupul de tratament cu sildenafil, durata mediană a tratamentului cu sildenafil a fost de 1696 de zile (excluzând 5 subiecți cărora li s-a administrat placebo în studiul dublu-orb și care nu a fost tratați în extensia pe termen lung a studiului).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea după 3 ani la pacienți cu greutatea > 20kg la momentul inițial, au fost 94%, 93% și 85% pentru grupurile de tratament cu doză mică, medie și respectiv mare; la pacienți cu greutatea ≤ 20kg la momentul inițial, estimările de supraviețuire au fost 94% și 93% pentru pacienții din grupurile de tratament cu doză medie și respectiv mare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pe parcursul desfășurării studiului, au fost raportate în total 42 de decese, în timpul tratamentului sau în cadrul etapei de urmărire a supraviețuirii. 37 de decese au survenit înaintea unei decizii a Comitetului de Monitorizare a Datelor de a trece subiecții la o doză mai mică, pe baza unui dezechilibru de mortalitate observat cu creșterea dozelor de sildenafil. Din totalul de 37 de decese, numărul (%) de decese a fost de 5/55 (9,1%) în grupul cu doză mică, 10/74 (13,5%) în grupul cu doză medie și respectiv de 22/100 (22%) în grupul cu doză mare. Ulterior, au mai fost raportate suplimentar 5 decese. Cauzele deceselor au fost legate de HAP. Nu trebuie utilizate doze mai mari decât cele recomandate în cazul copiilor și adolescenților cu HAP (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Valoarea maximă a VO_2 a fost evaluată după un an de la începerea studiului placebo controlat. Dintre acei pacienți tratați cu sildenafil, capabili din punct de vedere al dezvoltării să efectueze testul CPET (testul Cardio Pulmonar), la 59/114 subiecți (52%) nu s-a înregistrat nicio deteriorare a valorii maxime a VO_2 de la începutul tratamentului cu sildenafil. În mod asemănător, la evaluarea după 1 an, 191 din 229 pacienți (83%) care primiseră sildenafil și-au menținut sau îmbunătățit clasa funcțională OMS.

Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului

Un studiu randomizat, dublu-orb, cu două brațe, grup paralel, controlat cu placebo a fost realizat la 59 de nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN) sau insuficiență respiratorie hipoxică (HRF) și cu risc de PPHN cu indice de oxigenare (OI) > 15 și <60. Obiectivul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței IV sildenafil atunci când s-a adăugat la oxidul nitric inhalat (iNO) comparativ cu iNO în monoterapie.

Obiectivele co-primare au fost rata de eșec a tratamentului, definită ca necesitate de tratament suplimentar care vizează PPHN, necesitate de oxigenare cu membrană extracorporeală (ECMO) sau deces în timpul studiului; și timpul pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV pentru pacienții fără eșec de tratament. Diferența ratelor de eșec ale tratamentului nu a fost semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament (27,6% și 20,0% în grupul iNO + IV sildenafil și, respectiv, grupul iNO + placebo). Pentru pacienții fără eșec de tratament, timpul mediu pentru tratamentul cu iNO după inițierea medicamentului de studiu IV a fost același, aproximativ 4,1 zile, pentru cele două grupuri de tratament.

Au fost raportate evenimente adverse emergente de tratament și evenimente adverse grave la 22 (75,9%) și 7 (24,1%) subiecți din grupul de tratament iNO + IV sildenafil, respectiv, și la 19 (63,3%) și 2 (6,7%) subiecți la grupul iNO + placebo, respectiv. Cele mai frecvent raportate evenimente adverse emergente ale tratamentului au fost hipotensiunea (8 [27,6%] subiecți), hipokaliemie (7 [24,1%] subiecți), anemie și sindrom de retragere a medicamentului (4 [13,8%] subiecți) și bradicardie (3 [10,3%] subiecți) în grupul de tratament iNO + IV sildenafil și pneumotorax (4 [13,3%] subiecți), anemie, edem, hiperbilirubinemie, creșterea proteinei C-reactivă și hipotensiune arterială (3 [10,0%] subiecți) în grupul de tratament iNO + placebo (vezi pct. 4.2).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafil se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime observate după administrarea orală în condiții de repaus alimentar a unei doze, sunt atinse în decurs de 30–120 minute (în medie 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilității absolute după administrare orală este de 41% (în intervalul 25-63%). După administrare orală de trei ori pe zi a sildenafilului, ASC și C_{max} cresc proporțional cu doza pentru intervalul de doze 20-40 mg. După administrarea orală a 80 mg de trei ori pe zi a fost observată o creștere a concentrației plasmatice de sildenafil la valori mai mari decât cele proporționale cu doza. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, biodisponibilitatea orală a sildenafilului după administrarea dozei de 80 mg de trei ori pe zi a fost în medie cu 43% (IC 90%: 27-60%) mai mare decât cea observată la dozele mai mici.

În cazul în care sildenafilul este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a T_{max} și o reducere medie de 29% a C_{max} . Totuși, valoarea absorbției nu a fost afectată în mod semnificativ (ASC a scăzut cu 11%).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) pentru sildenafilul este de 105 l, indicând distribuția tisulară. După administrarea orală a dozei de 20 mg de trei ori pe zi, media concentrațiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafilul la starea de echilibru este de aproximativ 113 ng/ml. Sildenafilul și principalul său metabolit circulant, N–demetil sunt legați în proporție de aproximativ 96% de proteinele plasmatice. Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrațiile totale ale medicamentului.

Metabolizare

Sildenafilul este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) și CYP2C9 (calea minoră). Principalul metabolit circulant rezultă prin N–demetilarea sildenafilului. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al sildenafilului și o potență a activității *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50% din cel al medicamentului netransformat. Metabolitul N–demetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore. La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 72% din cele observate la sildenafilul după administrarea a 20 mg de trei ori pe zi (contribuind deci la efectele farmacologice ale sildenafilului cu 36%). Efectele consecutive asupra eficacității nu sunt cunoscute.

Eliminare

Clearance–ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3-5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant în materiile fecale (aproximativ 80% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 13% din doza administrată oral).

Profilul farmacocinetic la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Voluntarii vârstnici sănătoși (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creșteri de aproximativ 90% ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului activ N–demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcție de vârstă, creșterea concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului liber a fost de aproximativ 40%.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafilul la voluntarii cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), profilul farmacocinetic al sildenafilului nu a fost modificat. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC cu 100% și a C_{max} cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} pentru metabolitul N–demetil au fost crescute semnificativ, 200%, respectiv cu 79% la subiecții cu insuficiență renală severă comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child–Pugh A și B) clearance–ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere a ASC (85%) și C_{max} (47%), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență hepatică. În plus, valorile ASC și C_{max} ale metabolitului N–demetil au

fost semnificativ crescute, cu 154% și, respectiv, cu 87%, la pacienții cu ciroză față de cei cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

Farmacocinetică populațională

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară, concentrațiile medii la starea de echilibru plasmatic au fost cu 20-50% mai mari pentru dozele investigate de 20-80 mg de trei ori pe zi, comparativ cu voluntarii sănătoși. Valoarea C_{min} a fost de două ori mai mare față de cea a voluntarilor sănătoși. Ambele rezultate sugerează un clearance mai mic și/sau o biodisponibilitate orală mai mare ale sildenafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară față de cele ale voluntarilor sănătoși.

Copii și adolescenți

Analiza profilului farmacocinetic al sildenafilului la pacienții incluși în studiile clinice pediatrice, a arătat că greutatea corporală este un bun indicator al expunerii la medicament la copii. S-a estimat că valorile timpului de înjumătățire prin eliminare a concentrației plasmatice de sildenafil variază între 4,2 și 4,4 ore pentru o greutate corporală de 10 până la 70 kg, fără a se înregistra diferențe semnificative din punct de vedere clinic. C_{max} după administrarea orală a unei doze unice de 20 mg de sildenafil a fost estimată la 49 ng/ml, 104 ng/ml și 165 ng/ml pentru pacienți cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg și respectiv 10 kg. C_{max} după administrarea orală a unei doze unice de 10 mg de sildenafil a fost estimată la 24 ng/ml, 53 ng/ml și 85 ng/ml pentru pacienți cu greutatea corporală de 70 kg, 20 kg și respectiv 10 kg. T_{max} estimat a fost de aproximativ 1 oră și a fost aproape independent de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La puii de șobolani cărora li s-a administrat pre- și postnatal doza de 60 mg/kg sildenafil, au fost observate o diminuare a dimensiunilor și greutatea în ziua 1 și o scădere a supraviețuirii cu 4 zile, la expuneri de aproximativ 5 ori mai mari decât cele asociate dozei de 20 mg de trei ori pe zi la om. Efectele adverse apărute în studiile non-clinice au fost observate la expuneri considerate a fi în exces suficient de mari față de expunerea maximă la om, demonstrând o relevanță redusă pentru practica clinică.

Nu au existat alte reacții adverse în studiile non-clinice la animale la nivele de expunere similare celor clinice care să nu fi fost observate în studiile clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (PH 102)
Hidrogenofosfat de calciu
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6 mPas
Dioxid de titan (E171)
Triacetin

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită nicio condiție specială de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-Al conținând 90 sau 300 de comprimate filmate.
Cutii cu blistere din PVC-Al perforate unidoză conținând 90 × 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale privind eliminarea.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mysildecard 20 mg comprimate filmate
sildenafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg de sildenafil (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

90 de comprimate filmate
300 de comprimate filmate
90 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Mysildecard 20 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mysildecard 20 mg comprimate **filmate**
sildenafil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Viartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospect: Informații pentru pacient

Mysildecard 20 mg comprimate filmate sildenafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mysildecard și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mysildecard
3. Cum să luați Mysildecard
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mysildecard
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mysildecard și pentru ce se utilizează

Mysildecard conține substanța activă sildenafil ce aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5).

Mysildecard scade tensiunea arterială în plămâni prin lărgirea vaselor de sânge din plămâni.

Mysildecard este utilizat pentru tratamentul adulților și al copiilor și adolescenților cu vârsta între 1 și 17 ani cu tensiune arterială mare în vasele de sânge din plămâni (hipertensiune arterială pulmonară).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mysildecard

Nu luați Mysildecard:

- dacă sunteți alergic la sildenafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă dumneavoastră luați medicamente care conțin nitrați sau donori de oxid nitric, cum ar fi nitritul de amil. Adeseori, aceste medicamente sunt utilizate pentru ameliorarea durerilor în piept (sau „angină pectorală”). Mysildecard poate determina o creștere importantă a efectelor acestor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Dacă nu sunteți sigur întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este sildenafil, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
- dacă dumneavoastră ați avut recent un accident vascular cerebral, un infarct miocardic sau dacă aveți o boală hepatică gravă sau tensiune arterială foarte mică ($< 90/50$ mmHg).
- dacă dumneavoastră luați un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice precum ketoconazol sau itraconazol sau un medicament care conține ritonavir (pentru tratamentul infecției cu HIV).
- dacă ați avut vreodată pierderea vederii datorită unei probleme cu fluxul sanguin la nivelul nervului ochiului denumită neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mysildecard, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o boală determinată cel mai probabil de o blocare sau îngustare a venelor din plămâni decât de o blocare sau îngustare a unei artere.
- aveți o afecțiune cardiacă severă.
- aveți o disfuncție a compartimentelor de pompare ale inimii.
- aveți presiunea sângelui în vasele de sânge din plămâni crescută.
- aveți tensiune arterială scăzută în repaus.
- pierdeți o cantitate mare de fluide din organism (deshidratare) ce poate avea loc atunci când transpirați mult sau nu consumați destule lichide. Aceasta se poate întâmpla dacă resimțiți o stare de rău însoțită de febră, vărsături sau diaree.
- aveți o afecțiune oculară rară moștenită (*retinită pigmentară*).
- aveți o anomalie a celulelor roșii ale sângelui (siclemie), cancer al celulelor sângelui (leucemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau orice boală sau deformare a penisului.
- aveți în prezent un ulcer gastric, o tulburare de sângerare (cum ar fi hemofilia) sau probleme cu sângerările nazale.
- luați medicamente pentru disfuncție erectilă.

Atunci când inhibitorii PDE5, inclusiv sildenafil, au fost utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile (DE), următoarele reacții adverse asupra vederii au fost raportate cu frecvență necunoscută: scădere parțială, bruscă, temporară sau permanentă sau pierdere a vederii la unul sau ambii ochi.

Dacă aveți un episod de scădere bruscă sau pierdere a vederii, **nu mai luați Mysildecard și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** (de asemenea vezi pct. 4).

După administrarea sildenafil au fost raportate la bărbați erecții prelungite și uneori dureroase. Dacă aveți o erecție care persistă mai mult de 4 ore, **opriți administrarea Mysildecard și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** (vezi pct. 4).

Atenționări speciale pentru pacienții cu afecțiuni renale sau hepatice

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră.

Copii

Mysildecard nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 1 an.

Mysildecard împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Medicamente care conțin nitrați, sau donori de oxid nitric precum nitratul de amil. Aceste medicamente sunt deseori prescrise pentru ameliorarea anginei pectorale sau „durerilor în piept” (vezi pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați Mysildecard)
- Spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă deja luați riociguat (vezi pct. 2).
- Tratamente pentru hipertensiune pulmonară (de exemplu bosentan, iloprost)
- Medicamente ce conțin sunătoare (medicamente pe bază de plante), rifampicină (utilizată pentru tratarea infecțiilor determinate de bacterii), carbamazepină, fenitoină și fenobarbital (utilizate, printre altele, pentru tratamentul epilepsiei)
- Medicamente care subțiază sângele (de exemplu warfarina) deși acestea nu au determinat apariția niciunei reacții adverse
- Medicamente care conțin eritromicină, claritromicină, telitromicină (acestea sunt antibiotice utilizate pentru tratamentul anumitor infecții bacteriene), saquinavir (pentru tratamentul infecției cu HIV) sau nefazodonă (pentru tratamentul depresiei)

- Medicamente blocante alfa-adrenergice (exemplu doxazosin), utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al afecțiunilor prostatei deoarece asocierea acestor două medicamente poate determina apariția simptomelor de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu: amețeală, stare de confuzie).
- Medicamente care conțin sacubitril/valsartan, utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace.

Mysildecard împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să consumați suc de grapefruit dacă urmați tratament cu Mysildecard.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Mysildecard nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Mysildecard nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă decât dacă acestea utilizează măsuri de contracepție eficace.

Mysildecard ajunge în laptele dumneavoastră matern în concentrații foarte scăzute și nu este de așteptat să dăuneze sugarului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mysildecard poate determina apariția amețelilor și poate afecta vederea. Trebuie să știți cum reacționați la folosirea acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Mysildecard conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Mysildecard

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

La adulți, doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi (luată la intervale de 6-8 ore), cu sau fără alimente.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, doza recomandată este de 10 mg de trei ori pe zi pentru copii și adolescenți cu greutate ≤ 20 kg sau de 20 mg de trei ori pe zi la copii și adolescenți cu greutate > 20 kg, luate cu sau fără alimente. Doze mai mari nu trebuie utilizate la copii și adolescenți. Acest medicament trebuie utilizat doar în cazul în care doza recomandată este de 20 mg de trei ori pe zi. Pentru pacienții cu greutatea ≤ 20 kg și pentru pacienții tineri care nu pot înghiți comprimate, pot fi mai potrivite pentru administrare alte forme farmaceutice.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Mysildecard

Nu trebuie să luați mai mult medicament decât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă ați luat mai mult medicament decât vi s-a recomandat, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Când luați mai mult Mysildecard decât trebuie, crește riscul apariției reacțiilor adverse cunoscute.

Dacă uitați să luați Mysildecard

Dacă ați uitat să luați Mysildecard, luați o doză imediat ce v-ați amintit, apoi continuați să luați comprimatele dumneavoastră la orele obișnuite. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Mysildecard

Întreruperea bruscă a tratamentului dumneavoastră cu Mysildecard poate determina agravarea simptomelor dumneavoastră. Nu încetați să luați Mysildecard decât dacă medicul dumneavoastră vă

spune aceasta. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reduceți doza timp de câteva zile înainte de a întrerupe definitiv tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați oricare din următoarele reacții adverse, trebuie să nu mai luați Mysildecard și să vă adresați imediat unui medic (de asemenea vezi pct. 2):

- dacă resimțiți scăderea sau pierderea bruscă a vederii (frecvență necunoscută)
- dacă aveți o erecție, care persistă mai mult de 4 ore. Ereccții prelungite și uneori dureroase au fost raportate la bărbați după ce au luat sildenafil (frecvență necunoscută).

Adulți

Reacțiile adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: durere de cap, înroșirea feței, indigestie, diaree și durere la nivelul mâinilor și picioarelor.

Reacții adverse, raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au inclus: infecții sub piele, simptome asemănătoare gripei, inflamația sinusurilor, număr scăzut de globule roșii (anemie), retenție de lichide, dificultăți de adormire, anxietate, migrenă, tremurături, senzație de înțepături, senzație de arsură, scăderea sensibilității la atingere, hemoragii în spatele ochilor, efecte asupra vederii, vedere încețoșată și sensibilitate crescută la lumină, efecte asupra vederii colorate, iritație oculară, congestiunea ochilor/înroșirea ochilor, vertij, bronșită, sângerări nazale, secreție nazală abundentă, tuse, senzație de nas înfundat, inflamația stomacului, gastroenterită, arsuri la stomac, hemoroizi, distensie a abdomenului, senzație de gură uscată, căderea părului, înroșirea pielii, transpirații nocturne, dureri musculare, durere de spate și creșterea temperaturii corpului,

Reacții adverse, raportate mai puțin frecvent (pot afecta 1 din 100 persoane) au inclus: reducerea acuității vizuale, vedere dublă, senzație anormală în ochi, sângerare la nivelul penisului, prezența de sânge în spermă și/sau urină și mărirea sânilor la bărbați.

De asemenea, au fost raportate cu o frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) erupții trecătoare pe piele, scăderea sau pierderea bruscă a auzului și tensiune arterială mică.

Copii și adolescenți

Următoarele evenimente adverse grave au fost raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane): pneumonie, insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă dreaptă, șoc de natură cardiacă, tensiune arterială mare în plămâni, durere în piept, leșin, infecție respiratorie, bronșită, infecție virală în stomac și intestine, infecții ale căilor urinare și carii dentare.

Următoarele evenimente adverse grave considerate ca fiind legate de tratament au fost raportate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane): reacții alergice (cum sunt erupții trecătoare pe piele, umflarea feței, a buzelor și a limbii, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau înghițire), convulsii, bătăi neregulate ale inimii, dificultăți de auz, scurtare a respirației, inflamarea tractului digestiv, respirație șuierătoare datorită blocării căilor respiratorii.

Reacții adverse raportate foarte frecvent (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) au fost: dureri de cap, vărsături, infecții ale gâtului, febră, diaree, gripă și sângerări nazale.

Reacții adverse raportate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane) au fost: greață, ereccții prelungite, pneumonie și secreție nazală abundentă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mysildecard

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită nicio condiție specială de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mysildecard

- Substanța activă este sildenafil. Fiecare comprimat conține sildenafil 20 mg (sub formă de citrat).
- Celelalte componente sunt:
Nucleu: celuloză microcristalină (PH 102), hidrogen fosfat de calciu, croscarmeloză sodică (vezi punctul 2 „Mysildecard conține sodiu” și stearat de magneziu.
Film: hipromeloză (6 mPas), dioxid de titanu (E171) și triacetin.

Cum arată Mysildecard și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Mysildecard sunt albe, de formă rotundă. Comprimatele sunt marcate cu M pe o parte și cu SL deasupra 20 pe cealaltă parte. Comprimatele sunt furnizate în blistere, introduse în cutii conținând 90, 300 și (90 × 1) comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață:

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

Fabricantul:

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

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Viatriis Hellas LTD
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatriis Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Viatriis 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

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

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

Portugal

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

România

Aurobindo Pharma Romania SRL
Tel: 004021 361 1011

Slovenija

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

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Sími: +354 540 8000

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

SIA G.L. Pharma Riga

Tel: +371 67887140

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte website-uri despre boli rare și tratamente.