

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mysildecard 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta (s priemerom cca 6,50 mm) s vyrazeným písmenom M na jednej strane a písmenami SL cez číslo 20 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčný stupeň II a III podľa WHO, za účelom zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže. Účinnosť sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Účinnosť v zmysle zlepšenia tolerancie fyzickej záťaže alebo pľúcnej hemodynamiky sa potvrdila pri primárnej pľúcnej hypertenzii a pľúcnej hypertenzii spojenej s vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade zhoršenia klinického stavu napriek liečbe Mysildecardom, treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 20 mg trikrát denne (TID). Lekári majú poradiť pacientom, ktorí zabudnú užiť Mysildecard, aby užili dávku čo možno najsôr a potom pokračovali s normálnou dávkou. Pacienti nesmú užiť dvojnásobnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg je 10 mg trikrát denne a u pacientov s hmotnosťou > 20 kg je 20 mg trikrát denne. U detí a dospievajúcich s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH) sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1). 20 mg tableta by nemala byť použitá v prípadoch, kde by 10 mg

tableta trikrát denne mala byť podaná mladším pacientom. Pacientom ≤ 20 kg a iným mladším pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety, sú k dispozícii iné farmaceutické formy.

Pacienti užívajúci iné lieky

Vo všeobecnosti sa má akákoľvek úprava dávky vykonávať až po dôkladnom zhodnotení prínosu a rizika. Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť, keď sa sildenafil podáva pacientom, ktorí už užívajú inhibítory CYP3A4, ako sú erytromycín alebo sachinavir. Úprava znížením dávky na 20 mg jedenkrát denne sa odporúča v prípade súbežného podávania so silnejšími inhibítormi CYP3A4 klaritromycínom, telitromycínom a nefazodónom. Pre použitie sildenafilu s najsilnejšími inhibítormi CYP3A4, pozri časť 4.3. Úpravy dávky sildenafilu sa môžu vyžadovať, keď sa podáva s induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky sa nevyžaduje u starších pacientov. Podľa nameraných vzdialeností pri 6-minútovej chôdzi by klinická účinnosť mohla byť menšia u starších pacientov.

Poškodenie funkcie obličiek

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie obličiek, vrátane ťažkého poškodenia funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava začiatkovej dávky sa nevyžaduje u pacientov s poškodením funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre). Úprava znížením dávky na 20 mg dvakrát denne sa má zvážiť po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, len ak liečba nie je dobre tolerovaná.

Sildenafil je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (stupeň C podľa Childovho-Pughovho skóre) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia (deti mladšie ako 1 rok a novorodenci)

U novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov sa sildenafil nesmie používať nad rámec schválených indikácií, pretože riziká prevažujú nad prínosmi (pozri časť 5.1). Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pre iné ochorenia u detí mladších ako 1 rok neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Prerušenie liečby

Obmedzené údaje naznačujú, že náhle prerušenie liečby sildenafilom nie je spojené s následným zhoršením pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Aby sa však predišlo možnému výskytu náhleho zhoršenia klinického stavu počas vynechania liečby, má sa zvážiť postupná redukcia dávok. Počas prerušenia liečby sa odporúča intenzívne monitorovanie stavu.

Spôsob podávania

Mysildecard je určený len na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať s odstupom približne 6 až 8 hodín, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého (ako napríklad amylnitritom) alebo s nitrátmi v akejkoľvek forme v dôsledku hypotenzívneho účinku nitrátov (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie PDE5 inhibítorov, vrátane sildenafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Kombinácia s najsilnejšími z inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavírom) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť sildenafilu sa nesledovala u nasledovných podskupín pacientov, a preto je jeho použitie u nich kontraindikované:

- ťažké poškodenie funkcie pečene,
- nedávno prekonaná cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu,
- ťažká hypotenzia (tlak krvi < 90/50 mmHg) na začiatku liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť sildenafilu u pacientov s ťažkou pľúcnou artériovou hypertenziou (funkčný stupeň IV) nebola potvrdená. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť použitie liečby odporúčanej pre ťažký stupeň ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2). Pomer prínosu/rizika liečby sildenafilom nebol stanovený u pacientov s funkčným stupňom I pľúcnnej artériovej hypertenzie podľa WHO.

Klinické skúšania so sildenafilom sa vykonali u foriem pľúcnnej artériovej hypertenzie spojenej s primárnym (idiopatickým) ochorením spojivového tkaniva alebo s formami PAH spojenými s vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1). Použitie sildenafilu u iných foriem PAH sa neodporúča.

V dlhodobom pediatrickom pokračovacom skúšaní sa pozoroval nárast úmrtí u pacientov, ktorým sa podávali dávky vyššie, než je odporúčaná dávka. Preto sa dávky vyššie než odporúčané dávky nesmú používať u detí a dospievajúcich s PAH (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

Retinitis pigmentosa

Bezpečnosť sildenafilu sa neštudovala u pacientov s hereditárnymi degeneratívnymi ochoreniami retiny, ako sú *retinitis pigmentosa* (menšina z týchto pacientov má genetickú poruchu retinálnej fosfodiesterázy), a preto sa jeho použitie neodporúča.

Vazodilatačný účinok

Pri predpisovaní sildenafilu musí lekár dôkladne zvážiť, či pacient netrpí takým základným ochorením, ktorého priebeh by mohli mierne až stredne silné vazodilatačné účinky sildenafilu nepriaznivo ovplyvniť, napríklad u pacientov s hypotenziou, pacientov s hypovolémiou, so závažnou obštrukciou výtokovej časti ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Po uvedení sildenafilu určeného na erektilnú dysfunkciu u mužov na trh boli v časovej súvislosti s užitím sildenafilu hlásené závažné kardiovaskulárne príhody vrátane infarktu myokardu, nestabilnej

angíny pectoris, náhlej srdcovej smrti, komorovej arytmie, cerebrovaskulárnej hemorágie, tranzitórneho ischemického ataku, hypertenzie a hypotenzie. U väčšiny týchto pacientov, ale nie u všetkých, boli prítomné už existujúce kardiovaskulárne rizikové faktory. Mnohé z týchto hlásených príhod vznikli počas sexuálneho styku alebo krátko po ňom a niekoľko z nich sa vyskytlo krátko po užití sildenafilu, ale bez sexuálnej aktivity. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súvisia s uvedenými alebo inými faktormi.

Priapizmus

Sildenafil sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anatomicou deformáciou penisu (ako angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré predisponujú k priapizmu (ako kosáčikovitá anémia, mnohonásobný myelóm alebo leukémia).

Po uvedení sildenafilu na trh boli hlásené predĺžené erekcie a priapizmus. V prípade, že erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, má pacient ihneď vyhľadať lekársku pomoc. Ak priapizmus nie je liečený okamžite, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie (pozri časť 4.8).

Vazo-okluzívna kríza u pacientov s kosáčikovitou anémiou

Sildenafil sa nemá používať u pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri kosáčikovitej anémii. V klinickom skúšaní bol počet vazookluzívnych kríz vyžadujúcich hospitalizáciu hlásený častejšie u pacientov, ktorí užívali sildenafil ako u tých, ktorí boli na placebe, čo viedlo k predčasnému ukončeniu klinického skúšania.

Udalosti súvisiace so zrakom

V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne hlásené prípady porúch zraku. V súvislosti s užitím sildenafilu a ostatných inhibítorov PDE5 boli spontánne a v observačnom klinickom skúšaní hlásené prípady zriedkavého ochorenia, neartériovej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (pozri časť 4.8). V prípade akékoľvek náhlej poruchy videnia sa má liečba ukončiť a zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.3).

Alfa-blokátory

Opatrnosť sa odporúča, keď sa sildenafil podáva pacientom liečeným alfablokátorom, keďže súbežné podávanie môže viesť k symptomatickej hypotenzii u vnímavých jedincov (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť hemodynamicky stabilizovaní liečbou alfablokátormi ešte pred začatím liečby sildenafilom, aby sa minimalizovalo riziko vzniku posturálnej hypotenzie. Lekár má informovať pacientov, ako postupovať pri objavení sa príznakov posturálnej hypotenzie.

Poruchy krvácania

Štúdie *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami naznačujú, že sildenafil potencuje antiagregačný účinok nitroprusidu sodného. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti podania sildenafilu pacientom s poruchami krvácania alebo s aktívnym peptickým vredom. Preto sa má sildenafil u týchto pacientov podávať iba po dôslednom zvážení prínosu a rizika liečby.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou môže existovať potenciálne zvýšené riziko krvácania, keď sa liečba sildenafilom zavedie u pacientov, ktorí už užívajú antagonistu vitamínu K, zvlášť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ako sekundárnym ochorením pri ochorení spojivového tkaniva.

Venookluzívne ochorenie

Nie sú dostupné údaje o použití sildenafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou spojenou s pľúcnym venookluzívnym ochorením. Avšak boli hlásené prípady život ohrozujúceho edému pľúc pri liečbe vazodilatátormi (hlavne prostacyklínom) u týchto pacientov. Z toho vyplýva, že ak sa u pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorým bol podaný sildenafil, objavia znaky edému pľúc, má sa zvážiť možnosť súčasného výskytu venookluzívnej choroby.

Použitie sildenafilu s bosentanom

Účinnosť sildenafilu u pacientov liečených bosentanom nebola presvedčivo preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežné používanie s inými inhibítormi PDE5

Bezpečnosť a účinnosť sildenafilu pri súbežnom podávaní s inými inhibítormi PDE5 vrátane kombinovaného užívania sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie sa nesledovala u pacientov s PAH a takéto súbežné užívanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sildenafil

Štúdie in vitro

Sildenafil je v rozhodujúcej miere metabolizovaný izoformami 3A4 (hlavná metabolická cesta) a 2C9 (vedľajšia metabolická cesta) cytochrómu P450 (CYP). Inhibítory týchto izoenzýmov môžu preto znížiť klírens sildenafilu, zatiaľ čo induktory týchto izoenzýmov môžu klírens sildenafilu zvýšiť. Tieto odporúčania, pozri časti 4.2 a 4.3.

Štúdie in vivo

Hodnotilo sa súbežné podávanie perorálneho sildenafilu a intravenózneho epoprostenolu (pozri časti 4.8 a 5.1).

V kontrolovaných klinických skúšaní sa neskúmala účinnosť a bezpečnosť sildenafilu súbežne podávaného s inými terapeutickými modalitami na pľúcnu artériovú hypertenziu (napr. ambrisentanom, iloprostom). Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou sa neskúmala bezpečnosť a účinnosť sildenafilu, ak sa podávalo súbežne s inhibítormi PDE5 (pozri časť 4.4).

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa pľúcnej artériovej hypertenzie ukázala pokles klírensu sildenafilu a/alebo zvýšenie jeho biologickej dostupnosti po perorálnom podaní, ak sa podával súbežne so substrátmi CYP3A4, resp. súbežne s kombináciou substrátov CYP3A4 a betablokátorov. Toto boli jediné faktory, ktoré štatisticky signifikantne ovplyvnili farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Expozícia sildenafilu u pacientov užívajúcich substráty CYP3A4 bola vyššia o 43% a u pacientov užívajúcich kombináciu substrátov CYP3A4 a betablokátorov bola vyššia o 66% v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali tieto skupiny liekov. Expozícia sildenafilu bola 5-krát vyššia pri dávke 80 mg trikrát denne v porovnaní s expozíciou pri dávke 20 mg trikrát denne. Toto rozpätie koncentrácií zahŕňa zvýšenie expozície sildenafilu pozorované v špecificky zostavených interakčných klinických skúšaní

s inhibítormi CYP3A4 (s výnimkou najsilnejších inhibítorov CYP3A4, napr. ketokonazolu, itrakonazolu, ritonaviru).

Zdá sa, že induktory CYP3A4 majú podstatný vplyv na farmakokinetiku sildenafilu u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou, čo bolo potvrdené aj *in vivo* štúdiou sledujúcou interakcie s induktorom CYP3A4 bosentanom.

Súbežné podávanie bosentanu (stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravdepodobne CYP2C19) 125 mg dvakrát denne so sildenafilom 80 mg trikrát denne (v rovnovážnom stave), ktoré sa súbežne podávali zdravým dobrovoľníkom počas 6 dní, viedlo k poklesu AUC sildenafilu o 63%. Populačná farmakokinetická analýza údajov týkajúcich sa sildenafilu z klinických skúšaní s dospelými pacientmi s PAH vrátane 12-týždňového klinického skúšania na posúdenie účinnosti a bezpečnosti sildenafilu podávaného perorálne v dávke 20 mg trikrát denne po pridaní k stabilnej dávke bosentanu (62,5 mg – 125 mg dvakrát denne) ukázala pokles expozície sildenafilu pri súbežnom podávaní s bosentanom podobný tomu, ktorý sa pozoroval u zdravých dobrovoľníkov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Účinnosť sildenafilu musí byť presne monitorovaná u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné induktory CYP3A4, ako sú karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník a rifampicín.

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, ritonaviru, ktorý je veľmi silný inhibítor cytochrómu P450, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 300% (4-násobnému) vzostupu C_{max} sildenafilu a k 1 000% (11-násobnému) vzostupu AUC sildenafilu v plazme. Po uplynutí 24 hodín boli plazmatické koncentrácie sildenafilu ešte stále približne 200 ng/ml, v porovnaní s približne 5 ng/ml, ak bol sildenafil podaný samostatne. Tieto údaje sú v súlade s výraznými účinkami ritonaviru na široké spektrum substrátov P450. Vzhľadom na tieto farmakokinetické výsledky je súbežné podávanie sildenafilu a ritonaviru kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie inhibítora HIV proteáz, sachinaviru, inhibítora CYP3A4 v rovnovážnom stave (1 200 mg trikrát denne) a sildenafilu (100 mg jednorazová dávka) viedlo k 140% vzostupu C_{max} sildenafilu a k 210% vzostupu AUC sildenafilu. Sildenafil neovplyvňuje farmakokinetiku sachinaviru. Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2,

Ak sa sildenafil podával jednorazovo v dávke 100 mg spolu s erytromycínom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, v rovnovážnom stave (500 mg dvakrát denne 5 dní), zaznamenal sa 182% vzostup systémovej expozície sildenafilu (AUC). Odporúčania pre dávkovanie, pozri časť 4.2. U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa nedokázal vplyv azitromycínu (500 mg denne počas 3 dní) na AUC, C_{max} , t_{max} , eliminačnú rýchlostnú konštantu alebo následne na polčas sildenafilu alebo jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu. Nevyžaduje sa úprava dávky. Pri súbežnom podávaní sildenafilu (50 mg) a cimetidínu (800 mg), ktorý je inhibítorom cytochrómu P450 a nešpecifickým inhibítorom CYP3A4, zdravým dobrovoľníkom sa zaznamenal 56% vzostup plazmatickej koncentrácie sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky.

Očakáva sa, že najsilnejšie z inhibítorov CYP3A4, ako sú ketokonazol a itrakonazol, by mali mať podobné účinky ako ritonavir (pozri časť 4.3). V prípade inhibítorov CYP3A4, ako sú klaritromycín, telitromycín a nefazodón, sa očakáva účinok s intenzitou medzi ritonavirom a inhibítormi CYP3A4, ako sú sachinavir alebo erytromycín, predpokladá sa sedemnásobné zvýšenie expozície. Preto sa pri použití inhibítorov CYP3A4 odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou ukázala, že súbežné podávanie betablokátorov v kombinácii so substrátmi CYP3A4 môže vyústiť do dodatočného zvýšenia expozície sildenafilu v porovnaní s podávaním samotných substrátov CYP3A4.

Grapefruitová šťava je slabým inhibítorom metabolizmu prostredníctvom CYP3A4 v črevnej stene a môže vyvolať mierny vzostup plazmatických hladín sildenafilu. Nevyžaduje sa úprava dávky, ale súbežné užívanie sildenafilu s grapefruitovou šťavou sa neodporúča.

Biologická dostupnosť sildenafilu nebola ovplyvnená podaním jednorazových dávok antacid (hydroxidu horečnatého/hydroxidu hlinitého).

Súbežné podávanie s perorálnymi kontraceptívami (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg) neovplyvnilo farmakokinetiku sildenafilu.

Nikorandil je hybrid aktivátora draslíkových kanálov a nitrátu. Vzhľadom na nitrátovú zložku má potenciál pre závažné interakcie so sildenafilom (pozri časť 4.3).

Účinky sildenafilu na iné lieky

Štúdie in vitro

Sildenafil je slabým inhibítorom ($IC_{50} > 150 \mu\text{mol/l}$) izoforiem 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450.

Nie sú žiadne údaje o interakcii sildenafilu s nešpecifickými inhibítormi fosfodiesterázy, ako sú teofylín alebo dipyridamol.

Štúdie in vivo

Nezaznamenali sa žiadne signifikantné interakcie sildenafilu (50 mg) s tolbutamidom (250 mg) alebo s warfarínom (40 mg), liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9.

Sildenafil nemal významný vplyv na expozíciu atorvastatínu (AUC zvýšené o 11%), čo naznačuje, že sildenafil nemá klinicky významný účinok na CYP3A4.

Medzi sildenafilom (v jednotlivej dávke 100 mg) a acenokumarolom sa nepozorovali žiadne interakcie.

Sildenafil (50 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania zapríčineného kyselinou acetylsalicylovou (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nepotencioval hypotenzívny účinok alkoholu u zdravých dobrovoľníkov, ktorí mali priemernú maximálnu koncentráciu alkoholu v krvi 80 mg/dl.

V klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi vyvolal sildenafil v rovnovážnom stave (80 mg trikrát denne) zvýšenie AUC bosentan o 50% (125 mg dvakrát denne). Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinického skúšania s dospelými pacientmi s PAH na základnej liečbe bosentanom (62,5 mg-125 mg dvakrát denne) ukázala zvýšenie (20% (95% CI: 9,8-30,8) AUC bosentan pri súbežnom podávaní sildenafilu v rovnovážnom stave (20 mg trikrát denne) v menšom rozsahu ako to, ktoré sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný bosentan súbežne so sildenafilom v dávke 80 mg trikrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

V špecifickom interakčnom klinickom skúšaní u pacientov s hypertenziou, ktorí súbežne užívali amplodipín so sildenafilom (100 mg), sa zaznamenalo ďalšie zníženie systolického tlaku krvi v ľahu o 8 mmHg. Zodpovedajúce ďalšie zníženie diastolického tlaku krvi v ľahu bolo o 7 mmHg. Toto ďalšie zníženie tlaku krvi malo podobný rozsah, ako keď sa sildenafil podával zdravým dobrovoľníkom samostatne.

V troch špecifických liekových interakčných klinických skúšaniach sa pacientom s benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) stabilizovanou na liečbe doxazosínom súbežne podával alfablokátor doxazosín (4 mg, resp. 8 mg) a sildenafil (25 mg, 50 mg alebo 100 mg). V týchto klinických skúšaniach sa u sledovanej populácie pozoroval dodatočný priemerný pokles systolického a diastolického tlaku krvi v ľahu o 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, resp. 8/4 mmHg, ako aj dodatočný priemerný pokles tlaku krvi v stoji o 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, resp. 4/5 mmHg. Keď sa sildenafil a doxazosín súbežne podávali pacientom stabilizovaným na liečbe doxazosínom, hlásenia o výskyte

symptomatickej posturálnej hypotenzie u pacientov boli ojedinelé. Tieto zahŕňali závraty a stratu rovnováhy, ale nie synkopu. Súbežné podávanie sildenafilu pacientom užívajúcim alfablokátory môže viesť u vnímavých jedincov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sildenafil (100 mg v jednorazovej dávke) neovplyvnil farmakokinetiku inhibítora HIV proteáz v rovnovážnom stave, sachinaviru, ktorý je substrátom/inhibítorom CYP3A4.

V súlade so známym účinkom sildenafilu na metabolickú cestu oxid dusnatý/cGMP (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že sildenafil potencuje hypotenzívny účinok nitrátov, a preto je jeho súbežné podávanie s donormi oxidu dusnatého alebo nitrátmi v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát: Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické skúšania preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Sildenafil nemal klinicky významný vplyv na plazmatické hladiny perorálnych kontraceptív (etinylestradiol 30 µg a levonorgestrel 150 µg).

Pridanie jednej dávky sildenafilu k sakubitrilu/valsartanu v rovnovážnom stave u pacientov s hypertenziou bolo spojené so signifikantne výraznejším znížením krvného tlaku v porovnaní s podávaním samotného sakubitrilu/valsartanu. Preto je potrebná opatrnosť pri začatí liečby sildenafilom u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom.

Pediatrická populácia

Interakčné klinické skúšania sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na nedostatok údajov o účinnosti sildenafilu u gravidných žien sa Mysildecard neodporúča užívať u žien v reprodukčnom veku, pokiaľ nepoužívajú súbežne vhodnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sildenafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu a embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na nedostatok údajov sa má Mysildecard používať u gravidných žien iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dobre kontrolované klinické skúšania u dojčiacich žien. Údaje od jednej dojčiacej ženy naznačujú, že sildenafil a jeho aktívny metabolit, N-demetylsildenafil, sa vo veľmi malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa nežiaducich účinkov u dojčených detí, ale nepredpokladá sa, že by pozitívne množstvá spôsobovali nejaké nežiaduce účinky. Predpisujúci lekári majú starostlivo zvážiť klinickú potrebu matky užívať sildenafil a akékoľvek potenciálne nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa.

Fertilita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mysildecard má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Keďže závrat a zmenené videnie boli hlásené v klinických skúšaníach so sildenafilom, pacienti predtým, ako budú viesť vozidlá a obsluhovať stroje, majú poznať, ako reagujú na podanie Mysildecardu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V pivotnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní so sildenafilom pri pľúcnej artériovej hypertenzii bolo 207 pacientov randomizovaných a liečených dávkami 20 mg, 40 mg alebo 80 mg sildenafilu TID a 70 pacientov bolo randomizovaných na placebo. Liečba trvala 12 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby u pacientov liečených sildenafilom v dávkach 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bola 2,9%, 3,0% a 8,5% v uvedenom poradí, v porovnaní s 2,9% u placeba. Z 277 pacientov liečených v pivotnom klinickom skúšaní prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 259 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg trikrát denne (4-krát vyššie ako odporúčaná dávka 20 mg trikrát denne) a po 3 rokoch 87% zo 183 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg sildenafilu TID.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní so sildenafilom ako doplnkom k intravenóznemu epoprostenolu u pľúcnej artériovej hypertenzie bolo celkovo 134 pacientov liečených sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) a epoprostenolom a 131 pacientov bolo liečených placebom a epoprostenolom. Dĺžka liečby bola 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom bola 5,2% v porovnaní s 10,7% u pacientov liečených placebom/epoprostenolom. Nedávno hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli oveľa častejšie v skupine so sildenafilom/epoprostenolom, bola okulárna hyperémia, rozmazané videnie, upchatý nos, nočné potenie, bolesť chrbta a sucho v ústach. Známe nežiaduce reakcie bolesti hlavy, návaly tepla, bolesti v končatinách a edém boli zaznamenané s vyššou frekvenciou u pacientov liečených sildenafilom/epoprostenolom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom/epoprostenolom. Z pacientov, ktorí ukončili úvodnú liečbu, prešlo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania 242 pacientov. V ňom sa podávali dávky do 80 mg TID a po 3 rokoch 68% zo 133 pacientov na skúmanej liečbe užívalo 80 mg sildenafilu TID.

V dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaníach boli nežiaduce účinky obyčajne mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli ($\geq 10\%$) u sildenafilu v porovnaní s placebom boli bolesti hlavy, návaly tepla, dyspepsia, hnačka a bolesť v končatinách.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinky rôznych úrovní dávok sildenafilu boli bezpečnostné údaje pre sildenafil 20 mg TID (odporúčaná dávka) a pre sildenafil 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky) konzistentné s bezpečnostným profilom sildenafilu stanoveným v predchádzajúcich PAH klinických skúšaníach u dospelých.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný do tabuľky

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $> 1\%$ pacientov liečených sildenafilom a boli častejšie ($> 1\%$ rozdiel) u sildenafilu v pivotnom klinickom skúšaní alebo v spoločnom súbore údajov z oboch placebom kontrolovaných klinických skúšaníach pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie sildenafilom

v dávkach 20, 40 alebo 80 mg TID, sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy a skupín frekvencií (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov)). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Hlásenia po uvedení lieku na trh sú uvedené kurzívou.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u dospelých s PAH z placebom kontrolovaných skúšaní so sildenafilom a zo skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy Časté	celulitída, chrípka, zápal priedušiek, zápal prínosových dutín, rinitída, gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému Časté	anémia
Poruchy metabolizmu a výživy Časté	retencia tekutín
Psychické poruchy Časté	nespavosť, úzkosť
Poruchy nervového systému Veľmi časté Časté	bolesť hlavy migréna, tremor, parestézie, pocit pálenia, hypestézia
Poruchy oka Časté Menej časté Neznáme	krvácanie do sietnice, poškodenie zraku, rozmazané videnie, fotofóbia, chromatopsia, cyanopsia, podráždenie očí, okulárna hyperémia zníženie zrakovkej ostrosti, diplopia, neprirodzené pocity v oku nearteritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION) *, oklúzia ciev sietnice*, poruchy v zornom poli*
Poruchy ucha a labyrintu Časté Neznáme	závrat náhla strata sluchu
Poruchy ciev Veľmi časté Neznáme	návaly tepla hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Časté	epistaxa, kašeľ, upchatý nos
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Časté	hnačka, dyspepsia gastritída, gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach

MedDRA trieda orgánových systémov (V.14.0)	Nežiaduca reakcia
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté Neznáme	alopécia, erytém, nočné potenie vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté Časté	bolesť v končatinách myalgia, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest Menej časté	hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov Menej časté Neznáme	penilné krvácanie, hematospermia, gynekomastia priapizmus, zvýšená erekcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté	horúčka

* Tieto nežiaduce účinky/reakcie boli hlásené s neznámou frekvenciou u pacientov užívajúcich sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov (MED).

Pediatrická populácia

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní so sildenafilom, do ktorého boli zaradení pacienti s plúcnou artériovou hypertenziou vo veku 1 až 17 rokov, bolo liečených celkovo 174 pacientov trikrát denne v dávkovacej schéme so sildenafilom buď s nízkou (10 mg u pacientov s hmotnosťou >20 kg; žiadni pacienti s hmotnosťou ≤20 kg nedostávali nízkú dávku), strednou (10 mg u pacientov s hmotnosťou ≥8-20 kg; 20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 – 45 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou >45 kg) alebo vysokou dávkou (20 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 8 – 20 kg; 40 mg u pacientov s hmotnosťou ≥20-45 kg; 80 mg u pacientov s hmotnosťou >45 kg) a 60 pacientov bolo liečených placebom.

Profil nežiaducich reakcií pozorovaný v tomto pediatrickom klinickom skúšaní bol vo všeobecnosti zhodný s profilom u dospelých (pozri tabuľku 1). Najčastejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli (s frekvenciou ≥1%) u pacientov užívajúcich sildenafil (v kombinovaných dávkach) a s frekvenciou >1% u pacientov užívajúcich placebo, boli pyrexia, infekcia horných dýchacích ciest (každý 11,5%), vracanie (10,9%), zvýšená erekcia (zahŕňajúca spontánnu penilnú erekciu u mužských pacientov) (9,0%), nauzea, bronchitída (každý 4,6%), faryngitída (4,0%), rinorea (3,4%), a pneumónia, rinitída (každý 2,9%).

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 220 pacientov vstúpilo do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorí boli na aktívnej liečbe sildenafilom, pokračovali v rovnakej dávkovacej schéme, kým pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené počas celého trvania krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania boli vo všeobecnosti podobné ako tie, ktoré sa pozorovali v krátkodobom klinickom skúšaní. Nežiaduce reakcie hlásené u > 10% z 229 pacientov liečených sildenafilom (skupina s kombinovanými dávkami, vrátane 9 pacientov, ktorí nepokračovali v dlhodobom klinickom skúšaní) boli infekcia horných dýchacích ciest (31%), bolesť hlavy (26%), vracanie (22%), bronchitída (20%), faryngitída (18%), pyrexia (17%), hnačka (15%), chrípka a epistaxa (12% v oboch prípadoch). Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola považovaná za miernu až stredne závažnú.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 94 (41%) z 229 pacientov užívajúcich sildenafil. Z 94 pacientov, ktorí hlásili závažné nežiaduce udalosti bolo 14/55 (25,5%) pacientov v skupine s nízkou dávkou, 35/74 (47,3%) v skupine so strednou dávkou a 45/100 (45%) v skupine s vysokou dávkou. Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli s frekvenciou ≥1% u pacientov užívajúcich sildenafil (kombinované dávky) boli pneumónia (7,4%), zlyhanie srdca, plúčna hypertenzia (5,2% v oboch prípadoch), infekcia horných dýchacích ciest (3,1%), zlyhanie pravej

komory srdca, gastroenteritída (2,6% v oboch prípadoch), synkopa, bronchitída, bronchpneumónia, pľúcna artériová hypertenzia (2,2% vo všetkých prípadoch), bolesť na hrudi, zubný kaz (1,7% v oboch prípadoch) a kardiogénny šok, vírusová gastroenteritída, infekcia močových ciest (1,3% vo všetkých prípadoch).

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti boli považované za súvisiace s liečbou: enterokolitída, konvulzia, hypersenzitivita, stridor, hypoxia, neurosenzorická hluchota a ventrikulárna arytmia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi boli po podaní jednorazových dávok do 800 mg nežiaduce reakcie podobné ako pri podaní nižších dávok, ale vyskytovali sa častejšie a boli závažnejšie. Jednorazové dávky 200 mg viedli k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií (bolesť hlavy, návaly, závrat, dyspepsia, nazálna kongescia a zmena videnia).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. Keďže sildenafil je pevne viazaný na bielkoviny plazmy a neeliminuje sa močom, nie je pravdepodobné, že by renálna dialýza mala urýchliť klírens sildenafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE03

Mechanizmus účinku

Sildenafil je účinný a selektívny inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), špecifickej pre cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Je to enzým, ktorý zodpovedá za degradáciu cGMP. Okrem prítomnosti tohto enzýmu v kavernóznom telese penisu sa PDE5 nachádza aj v cievnom riečisku pľúc. Sildenafil preto zvyšuje cGMP v bunkách hladkých svalov pľúcnych ciev, čo vedie k ich relaxácii. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou to môže viesť k vazodilatácii v pľúcnom riečisku, a v menšej miere aj ku vazodilatácii v systémovom obeh.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že sildenafil je selektívny pre PDE5. Jeho účinok je výraznejší na PDE5 ako na ostatné známe fosfodiesterázy. Sildenafil je 10-krát selektívnejší pre PDE5 ako pre PDE6, ktorá sa podieľa na fototransdukcii v retine. Má 80-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE1 a viac ako 700-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 než pre PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11. Obzvlášť, sildenafil má 4 000-krát vyššiu selektivitu pre PDE5 ako pre PDE3, cAMP špecifickú izoformu fosfodiesterázy, ktorá sa podieľa na kontrole kontraktility srdcového svalu.

Sildenafil spôsobuje mierny a prechodný pokles tlaku krvi, vo väčšine prípadov bez klinického významu. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s artériovou hypertenziou poklesol systolický tlak oproti východiskovej hodnote v priemere o 9,4 mmHg a diastolický o 9,1 mmHg. Pri dlhodobom podávaní 80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa pozorovali menej výrazné zmeny v poklese tlaku krvi (oba, systolický, ako aj diastolický tlak sa znížili o 2 mmHg). Pri odporúčanej dávke 20 mg trikrát denne neboli pozorované žiadne poklesy systolického alebo diastolického tlaku. Podávanie jednorazových dávok až do 100 mg u zdravých dobrovoľníkov nevedlo k žiadnemu klinicky relevantnému účinku na EKG. Pri dlhodobom podávaní

80 mg trikrát denne pacientom s pľúcnou artériovou hypertenziou sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny na EKG.

V klinickom skúšaní zameranom na hemodynamické účinky jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sildenafilu u 14 pacientov s ťažkou koronárnou artériovou chorobou (coronary artery disease, CAD) (>70% stenóza aspoň jednej koronárnej artérie) poklesol stredný pokojový systolický krvný tlak o 7% a diastolický krvný tlak o 6% v porovnaní s východiskovými hodnotami. Stredný pľúcny systolický tlak krvi poklesol o 9%. Sildenafil nemal vplyv na srdcový výdaj a neviedol ku zhoršeniu krvného prietoku cez stenózne koronárne artérie.

U niektorých pacientov sa jednu hodinu po podaní dávky 100 mg sildenafilu pri použití Farnsworthovho-Munsellovho testu so 100 farebnými odtieňmi pozorovali mierne a prechodné rozdiely v rozlišovaní farieb (modrá/zelená). Dve hodiny po podaní sa už nezaznamenali žiadne účinky. Možný mechanizmus tejto zmeny v rozlišovaní farieb súvisí s inhibíciou PDE6, ktorá hrá úlohu vo fototransdukčnej kaskáde retiny. Sildenafil neovplyvňuje ani ostrosť, ani kontrast videnia. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s malým počtom pacientov s dokumentovaným včasným štádiom vekom podmienenej makulárnej degenerácie (n = 9) neboli vo vykonaných testoch videnia (ostrosť videnia, Amslerova mriežka, rozlíšenie farieb pri simulovanom dopravnom osvetlení, Humpreyho perimeter a fotostres) dokázané žiadne významné zmeny vplyvom sildenafilu (jednorazová dávka 100 mg).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 278 pacientmi s primárnou pľúcnou hypertenziou, PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva a PAH po chirurgickej liečbe vrodenej srdcovej chyby. Pacienti boli randomizovaní do jednej zo štyroch liečených skupín: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg alebo sildenafil 80 mg trikrát denne. Z 278 randomizovaných pacientov dostalo 277 pacientov aspoň jednu dávku skúšaného lieku. Súbor pacientov tvorilo 68 mužov (25%) a 209 žien (75%) s priemerným vekom 49 rokov (v rozpätí 18-81 rokov) a východiskovými hodnotami 6-minútového testu chôdze od 100 do 450 metrov vrátane (priemer: 344 metrov). 175 (63%) zaradených pacientov malo diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu, 84 (30%) malo diagnostikovanú PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva a 18 (7%) pacientov malo diagnostikovanú PAH následne po chirurgickej korekcii vrodenej srdcovej chyby. Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (107/277, 39%) alebo III (160/277, 58%) s priemernými východiskovými hodnotami pri 6-minútovej chôdzi 378 metrov, resp. 326 metrov; menej pacientov malo stupeň I (1/277, 0,4%) alebo IV (9/277, 3%) ako východiskovú hodnotu. Do klinického skúšania neboli zaradení pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory <45% alebo s frakčným skrátením ľavej komory <0,2.

Sildenafil (alebo placebo) sa pridal k základnej liečbe pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu antikoagulancií, digoxínu, blokátorov kalciových kanálov, diuretík alebo kyslíka. Nesmeli sa používať prostacyklín, analógy prostacyklínu a antagonisty endotelínového receptora ako prídavná liečba, a ani doplnková liečba arginínom. Pacienti, u ktorých predtým zlyhala liečba bosentanom, boli z klinického skúšania vyradení.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD) v 12. týždni liečby. Vo všetkých troch skupinách so sildenafilom bolo v porovnaní so skupinami s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre jednotlivé dávky sildenafilu 20 mg, 40 mg a 80 mg TID predstavovalo zlepšenie 6MWD po korekcii na placebo 45 metrov ($p < 0,0001$), 46 metrov ($p < 0,0001$) a 50 metrov ($p < 0,0001$). Medzi jednotlivými dávkami sildenafilu nebol v účinku signifikantný rozdiel. U pacientov s východiskovým 6MWD < 325 m bola pozorovaná lepšia účinnosť pri vyšších dávkach (zlepšenie po korekcii na placebo 58 metrov, 65 metrov a 87 metrov pre dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí).

Pri analýze podľa funkčného stupňa WHO sa pozorovalo v skupine s dávkou 20 mg štatisticky významné predĺženie 6MWD. Pre stupeň II a III predstavovalo zlepšenie po korekcii na placebo 49 metrov ($p = 0,0007$) a 45 metrov ($p = 0,0031$).

Zlepšenie 6MWD bolo zjavné po 4 týždňoch liečby a tento účinok pretrvával aj v 8. a 12. týždni. Výsledky boli všeobecne zhodné v podskupinách rozdelených podľa etiológie (primárnej PAH a PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva), funkčného stupňa podľa WHO, pohlavia, rasy, lokálnych údajov, stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVRI).

Pacienti pri všetkých dávkovaniach sildenafilu dosiahli v porovnaní s placebom štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP) a pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR). Účinky liečby korigovanej na placebo s mPAP predstavovali -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) a -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Účinky liečby korigovanej na placebo s PVR predstavovali -178 dyn.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) a -320 dyn.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) pre sildenafil v dávke 20 mg, 40 mg a 80 mg TID v uvedenom poradí. Percentuálne zníženie PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) v 12. týždni pre sildenafil 20 mg, 40 mg a 80 mg TID bolo proporcionálne výraznejšie ako zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Účinok sildenafilu na mortalitu nie je známy.

U väčšieho percenta pacientov sa preukázalo zlepšenie aspoň o jednu funkčnú triedu WHO v 12. týždni pri každej z dávok sildenafilu (t.j. 28%, 36% a 42% osôb, ktoré užívali dávky 20 mg, 40 mg a 80 mg TID sildenafilu, v uvedenom poradí) v porovnaní s placebom (7%). Zodpovedajúce pomery šancí boli 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) a 5,75 ($p<0,0001$).

Dlhodobé údaje o prežívaní populácie bez inej liečby

Pacienti zaradení do pivotného klinického skúšania boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 87% pacientov dávku 80 mg TID. V pivotnom klinickom skúšaní bolo liečených sildenafilom celkovo 207 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 96%, 91% a 82%. Prežívanie pacientov s funkčným stupňom II podľa WHO pri vstupe do klinického skúšania bolo po 1, 2 a 3 rokoch 99%, 91% a 84% a u pacientov s funkčným stupňom III podľa WHO pri úvode do klinického skúšania bolo 94%, 90% a 81%.

Účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s epoprostenolom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie s 267 pacientmi s PAH, ktorí boli stabilizovaní intravenózne podávaným epoprostenolom. Pacientov s PAH tvorili pacienti s primárnou pľúcnou artériovou hypertenziou (212/267, 79%) a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (55/267, 21%). Väčšina pacientov mala funkčný stupeň II podľa WHO (68/267, 26%) alebo III (175/267, 66%); menej pacientov malo stupeň I (3/267, 1%) alebo IV (16/267, 6%) ako východiskovú hodnotu; u niekoľkých pacientov funkčný stupeň podľa WHO nebol známy. Pacienti boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo sildenafilom (s vopred stanoveným zvyšovaním dávky začínajúcim z 20 mg na 40 mg, a potom na 80 mg trikrát denne podľa znášanlivosti) pri použití v kombinácii s intravenózne podávaným epoprostenolom.

Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovom teste chôdze v 16. týždni liečby. U sildenafilu bolo v porovnaní s placebom zaznamenané štatisticky významné predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovej chôdzi. Priemerné zlepšenie testu chôdze po korekcii na placebo predstavovalo 26 metrov v prospech sildenafilu (95% CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). U pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze ≥ 325 metrov bol účinok liečby 38,4 metra v prospech sildenafilu; u pacientov s východiskovou hodnotou testu chôdze < 325 metrov bol účinok liečby 2,3 metra v prospech placeba. U pacientov s primárnou PAH bol účinok liečby 31,1 metra v porovnaní so 7,7 metra u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Rozdiel vo výsledkoch medzi týmito randomizovanými

podskupinami mohol vzniknúť náhodou vzhľadom na ich obmedzenú veľkosť reprezentovanej vzorky.

Pacienti liečení sildenafilom dosiahli v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo štatisticky významné zníženie stredného tlaku v pľúcnici (mPAP). Priemerný účinok liečby po korekcii na placebo predstavoval - 3,9 mmHg v prospech sildenafilu (95% CI: - 5,7, - 2,1) ($p = 0,00003$). Sekundárnym hodnoteným parametrom bol čas do klinického zhoršenia stavu definovaný ako čas od randomizácie do vzniku prvej príhody klinického zhoršenia (smrť, transplantácia pľúc, začatie liečby bosentanom alebo klinické zhoršenie vyžadujúce úpravu liečby epoprostenolom). Liečba sildenafilom signifikantne oddialila čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p = 0,0074$). Klinické zhoršenie nastalo u 23 pacientov v skupine s placebom (17,6%) v porovnaní s 8 pacientmi v skupine užívajúcej sildenafil (6,0%).

Dlhodobé údaje o prežívaní v základnej epoprostenolovom klinickom skúšaní

Pacienti zaradení do klinického skúšania s prídavnou liečbu epoprostenolom boli vhodní na zaradenie do dlhodobého otvoreného pokračovacieho klinického skúšania. Po 3 rokoch užívalo 68% pacientov dávku 80 mg TID. V úvodnom klinickom skúšaní bolo liečených sildenafilom celkovo 134 pacientov a ich dlhodobé prežívanie bolo hodnotené minimálne počas 3 rokov. V tejto populácii boli 1-ročné, 2-ročné a 3-ročné odhady prežívania pomocou Kaplanových-Meierových kriviek 92%, 81% a 74%.

Bezpečnosť a účinnosť u dospelých pacientov s PAH (pri použití v kombinácii s bosentanom)

Bolo vykonané randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie so 103 klinicky stabilizovanými pacientmi s PAH (funkčný stupeň II a III podľa WHO), ktorí boli liečení bosentanom minimálne počas troch mesiacov. Pacienti s PAH zahŕňali pacientov s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Pacienti boli randomizovaní do skupín s placebom alebo sildenafilom (20 mg trikrát denne), v kombinácii s bosentanom (62,5-125 mg dvakrát denne). Z hľadiska účinnosti bola primárnym hodnoteným parametrom zmena voči východiskovej hodnote vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi (6MWD) v 12. týždni liečby. Výsledky ukazujú, že neexistuje významný rozdiel medzi priemernou zmenou voči východiskovej hodnote testu 6MWD pozorovanou pri podávaní sildenafilu (20 mg trikrát denne) 13,62 m (95% CI: - 3,89 až 31,12) a placebo 14,08 m (95% CI: - 1,78 až 29,95).

Rozdiely vo vzdialenosti dosiahnutej pri 6-minútovej chôdzi boli pozorované medzi pacientmi s primárnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. U pacientov s primárnou PAH (67 pacientov) boli priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 26,39 m (95% CI: 10,70 až 42,08) v skupine so sildenafilom a 11,84 m (95% CI: - 8,83 až 32,52) v skupine s placebom. U pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva (36 pacientov) boli však priemerné zmeny voči východiskovej hodnote 18,32 m (95% CI: - 65,66 až 29,02) v skupine so sildenafilom a 17,50 m (95% CI: - 9,41 až 44,41) v skupine s placebom.

Z celkového hľadiska boli nežiaduce udalosti vo všeobecnosti podobné v oboch liečebných skupinách (sildenafil v kombinácii s bosentanom v porovnaní so samotným bosentanom) a v súlade so známym bezpečnostným profilom sildenafilu pri použití v monoterapii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv na mortalitu u dospelých s PAH

Klinické skúšanie skúmajúce vplyv rôznych úrovní dávok sildenafilu na mortalitu u dospelých s PAH sa uskutočnilo po pozorovaní zvýšeného rizika mortality u pediatrických pacientov užívajúcich vysokú dávku sildenafilu TID, na základe ich telesnej hmotnosti, v porovnaní s tými, ktorí užívali nižšiu dávku, v dlhodobom pokračovaní pediatrického klinického skúšania (pozri nižšie Pediatrická populácia – Pľúcna artériová hypertenzia – Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania).

Toto klinické skúšanie bola randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u 385 dospelých s PAH. Pacienti boli náhodne zaradení, v pomere 1 : 1 : 1, do jednej z troch dávkovacích skupín (5 mg TID (4-násobne nižšia ako odporúčaná dávka), 20 mg TID (odporúčaná dávka) a 80 mg TID (4-násobok odporúčanej dávky)). Celkovo sa väčšina účastníkov

predtým neliečila na PAH (83,4 %). U väčšiny účastníkov bola etiológia PAH idiopatická (71,7 %). Najčastejšia bola funkčná trieda III podľa WHO (57,7 % účastníkov). Všetky tri liečené skupiny boli dobre vyvážené vo vzťahu k východiskovým demografickým údajom kategórií podľa anamnézy liečby PAH a etiologie PAH, ako aj podľa funkčných tried WHO.

Miery mortality boli 26,4 % (n = 34) pre dávku 5 mg TID, 19,5 % (n = 25) pre dávku 20 mg TID a 14,8 % (n = 19) s dávkou 80 mg TID.

Pediatrická populácia

Pľúcna artériová hypertenzia

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní porovnávajúcom paralelné skupiny s rôznym rozsahom dávok bolo celkovo liečených celkovo 234 pacientov vo veku od 1 do 17 rokov. Pacienti (38% mužov a 62% žien) mali telesnú hmotnosť ≥ 8 kg a primárnu pľúcnu hypertenziu (PPH) [33%] alebo sekundárnu pľúcnu artériovú hypertenziu (PAH) k vrodenej srdcovej chybe [systémovo-pľúcny skrat 37%, chirurgická korekcia 30%]. V tomto klinickom skúšaní 63 z 234 (27%) pacientov malo <7 rokov (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 2; strednú dávku = 17; vysokú dávku = 28; placebo = 16 pacienti) a 171 z 234 (73%) pacientov malo 7 rokov a viac (z nich nízku dávku sildenafilu užívali = 40; strednú dávku = 38; a vysokú dávku = 49, placebo = 44 pacienti). Najviac pacientov malo na začiatku liečby funkčný stupeň I podľa WHO (75/234, 32%) alebo II (120/234, 51%); menej pacientov malo funkčný stupeň III (35/234, 15%) alebo IV (1/234, 0,4%); a niekoľko pacientov (3/234, 1,3%) malo funkčný stupeň podľa WHO neznámy.

Pacienti boli bez špecifickej PAH liečby a užívanie prostacyklínu, analógov prostacyklínu a antagonistov endotelínového receptora a ani doplnková liečba arginínom, nitráty, alfablokátory a silné CYP450 3A4 inhibitory neboli povolené.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo posúdiť účinnosť 16-týždňovej chronickej liečby perorálnym sildenafilom u detí a dospelých zameranej na zlepšenie tolerancie fyzickej záťaže meranej spiroergometrickým testom (Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) u pacientov, ktorí boli v rámci ich vývoja schopní test vykonať (n = 115). Sekundárne ciele zahŕňali hemodynamické monitorovanie, hodnotenie symptómov, funkčný stupeň podľa WHO, zmenu základnej liečby a meranie kvality života.

Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín liečených sildenafilom v dávkovacej schéme s nízkou (10 mg), strednou (10-40 mg) alebo vysokou dávkou (20-80 mg) sildenafilu podávanou trikrát denne alebo s placebom. Aktuálne dávky podávané v danej skupine boli závislé od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Podiel pacientov užívajúcich na začiatku klinického skúšania podporné lieky (antikoagulanciá, digoxín, blokátory kalciového kanála, diuretiká a/alebo kyslík) bol podobný v kombinovanej skupine pacientov liečených sildenafilom (47,7%) a v skupine pacientov liečených placebom (41,7%).

Primárnym cieľom v skupinách s kombinovanou dávkou bola percentuálna zmena spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) od začiatku liečby po 16. týždeň korigovaná voči placebo, hodnotená spiroergometrickým (CPET) testom (tabuľka 2). Celkovo 106 z 234 pacientov (45%) bolo hodnotiteľných CPET testom, tento počet zahŕňal deti vo veku ≥ 7 rokov a deti vývojovo schopné vykonať test. Deti vo veku <7 rokov (užívajúce kombinovanú dávku sildenafilu = 47; placebo = 16) boli hodnotiteľné len pre sekundárne ciele. Priemerné hodnoty spotreby kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) na začiatku klinického skúšania boli porovnateľné vo všetkých skupinách pacientov liečených sildenafilom (17,37 až 18,03 ml/kg/min) a mierne zvýšené v skupine pacientov liečených placebom (20,02 ml/kg/min). Výsledky hlavnej analýzy (skupiny s kombinovanou dávkou vs. placebo) neboli štatisticky významné (p = 0,056) (pozri tabuľku 2). Odhadovaný rozdiel medzi strednou dávkou sildenafilu a placebom bol 11,33% (95% CI: 1,72 až 20,94) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: % zmena VO₂ oproti vstupnému vyšetreniu, korigovaná voči placebo

Liečebná skupina	Odhadovaný rozdiel	95% interval spoľahlivosti
Nízka dávka (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Stredná dávka (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Vysoká dávka (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Skupiny s kombinovanou dávkou (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n = 29 pre skupinu s placebom

Odhady založené na ANCOVA s úpravami pre kovarianty vrcholovej VO₂ na začiatku klinického skúšania, etiológie a telesnej hmotnosti.

Zlepšenie závislé od dávky bolo pozorované u indexovanej pľúcnej vaskulárnej rezistencie (Pulmonary vascular resistance index, PVRI) a stredného tlaku v pľúcnici (Mean pulmonary arterial pressure, mPAP). V oboch skupinách pacientov so strednou a vysokou dávkou sildenafilu sa pozorovalo zníženie PVRI v porovnaní s placebom o 18% (95% CI: 2% až 32%) a o 27% (95% CI: 14% až 39%), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou nebol pozorovaný signifikantný rozdiel oproti placebo (rozdiel 2%). V skupinách pacientov s vysokou a strednou dávkou boli zobrazené zmeny mPAP od začiatku sledovania v porovnaní s placebom o -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) a o -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1), zatiaľ čo v skupine pacientov s nízkou dávkou sa pozorovala malá zmena oproti placebo (zmena o 1,6 mmHg). Zlepšenie sa pozorovalo pri srdcovom indexe vo všetkých troch skupinách so sildenafilom v porovnaní s placebom, a to o 10%, 4% a 15% v skupine s nízkou, strednou a vysokou dávkou.

Signifikantné zlepšenie funkčného stupňa sa preukázalo len u pacientov v skupine s vysokou dávkou v porovnaní s placebom. Pomery šanci v skupinách pacientov liečených sildenafilom v nízkej, strednej a vysokej dávke v porovnaní s placebom boli 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) a 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

Údaje z dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania

Z 234 pediatrických pacientov liečených v krátkodobom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, vstúpilo 220 pacientov do dlhodobého pokračovacieho klinického skúšania. Pacienti, ktorým bolo v krátkodobom klinickom skúšaní podané placebo, boli náhodne zaradení do liečby sildenafilom. Pacienti s hmotnosťou ≤ 20 kg boli zaradení do skupín so strednou alebo vysokou dávkou (1:1) a pacienti s hmotnosťou >20 kg boli zaradení do skupín s nízkou, strednou alebo vysokou dávkou (1:1:1). Z celkového počtu 229 pacientov, ktorí dostávali sildenafil, bolo v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 55, 74 a 100 pacientov. Počas krátkodobého a dlhodobého klinického skúšania sa celkové trvanie liečby od začiatku dvojitého zaslepenia u jednotlivých pacientov pohybovalo v rozmedzí 3 až 3 129 dní. V liečebnej skupine so sildenafilom bolo stredné trvanie liečby 1 696 dní (s výnimkou 5 pacientov, ktorí v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní dostávali placebo a neboli liečení v dlhodobom pokračovacom klinickom skúšaní).

Odhady prežívania po 3 rokoch pomocou Kaplanových-Meierových kriviek u pacientov s hmotnosťou >20 kg na začiatku sledovania boli 94%, 93% a 85% v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou; u pacientov s hmotnosťou ≤ 20 kg na začiatku sledovania boli odhady prežívania v skupinách so strednou a vysokou dávkou 94% a 93% (pozri časti 4.4 a 4.8).

Počas klinického skúšania bolo hlásených celkovo 42 úmrtí, či už v období počas liečby alebo hlásených v rámci ďalšieho sledovania prežívania. K 37 úmrtiam došlo pred rozhodnutím Výboru pre monitorovanie údajov postupne redukovať dávkovanie u pacientov na nižšie dávky na základe pozorovanej nerovnováhy úmrtnosti pri zvýšených dávkach sildenafilu. Z týchto 37 úmrtí bol počet

úmrtí (%) v skupinách s nízkou, strednou a vysokou dávkou 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) a 22/100 (22%). Následne bolo hlásených ďalších 5 úmrtí. Príčiny úmrtí boli v súvislosti s PAH. U pediatrických pacientov s PAH sa nesmú používať vyššie než odporúčané dávky (pozri časti 4.2, a 4.4).

Spotreba kyslíka na vrchole záťaže (VO_2) bola hodnotená 1 rok po začatí placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. Z pacientov liečených sildenafilom, ktorí boli v rámci svojho stupňa vývoja schopní vykonať spiroergometrické vyšetrenie CPET, 59/114 pacientov (52%) nepreukázalo žiadne zhoršenie vrcholovej VO_2 oproti začiatku liečby sildenafilom. Podobne 191 z 229 pacientov (83%), ktorí užívali sildenafil, si podľa posúdenia po 1 roku buď uchovalo, alebo zlepšilo svoj funkčný stupeň podľa WHO.

Pretrvávajúca pľúcna hypertenzia novorodencov

Randomizované, dvojito zaslepené, dvojramenné, placebom kontrolované klinické skúšanie v paralelných skupinách sa uskutočnilo u 59 novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) alebo s hypoxickým respiračným zlyhaním (*hypoxic respiratory failure*, HRF) a s rizikom PPHN s indexom oxygenácie (OI) >15 a <60 . Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť sildenafilu i.v., keď sa používa spolu s inhaláciou oxidu dusnatého (iNO) v porovnaní s iNO samotným.

Primárnymi koncovými spolu-ukazovateľmi boli miera zlyhania liečby, definovaná ako potreba doplňujúcej liečby zameranej na PPHN, potreba mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) alebo úmrtie počas klinického skúšania; a čas do liečby iNO po i.v. podaní skúmaného lieku u pacientov, u ktorých liečba nezlyhala. Rozdiel v miere zlyhania liečby medzi dvoma liečenými skupinami nebol štatisticky signifikantný (27,6 % v skupine iNO + i.v. sildenafil a 20,0% v iNO + placebo). U pacientov, u ktorých nezlyhala liečba, bol priemerný čas do podania iNO liečby po i.v. podaní skúmaného lieku rovnaký v oboch liečených skupinách, približne 4,1 dňa.

V skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 22 (75,9 %) a závažné nežiaduce udalosti u 7 (24,1%) účastníkov; v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali nežiaduce udalosti v dôsledku liečby u 19 (63,3%) a závažné nežiaduce udalosti u 2 (6,7%) účastníkov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami v dôsledku liečby v skupine liečenej iNO + i.v. sildenafil boli hypotenzia (8 [27,6%] účastníkov), hypokaliémia (7 [24,1%] účastníkov), anémia a syndróm z vysadenia liečby (každý u 4 [13,8%] účastníkov) a bradykardia (3 [10,3%] účastníci); v skupine liečenej iNO + placebo sa zaznamenali pneumotorax (4 [13,3%] účastníci), anémia, edém, hyperbilirubinémia, zvýšený C-reaktívny proteín a hypotenzia (každý u 3 [10,0%] účastníkov) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Sildenafil sa rýchlo vstrebáva. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 30-120 minút (v priemere 60 minút) po perorálnom užití lieku nalačno. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 41% (v rozmedzí 25-63%). Pri perorálnom podávaní sildenafilu trikrát denne sa zvyšuje hodnota AUC a C_{max} úmerne dávke v rozmedzí 20-40 mg. Pri perorálnom podávaní 80 mg sildenafilu trikrát denne sa pozorovalo väčšie ako dávkovo úmerné zvýšenie jeho plazmatických hladín. Biologická dostupnosť sildenafilu po perorálnom podaní 80 mg trikrát denne bola u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou v priemere o 43% (90% IS: 27% - 60%) vyššia v porovnaní s nižšími dávkami.

Ak sa sildenafil užíva súbežne s jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži, pričom priemerné oneskorenie t_{max} je 60 minút a priemerné zníženie C_{max} je 29%, avšak rozsah absorpcie nie je významne ovplyvnený (AUC je znížená o 11%).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) sildenafilu je 105 l, čo naznačuje distribúciu do tkanív. Pri perorálnom podávaní 20 mg sildenafilu trikrát denne sú jeho priemerné maximálne celkové plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave približne 113 ng/ml. Sildenafil a jeho hlavný cirkulujúci N-desmetylm metabolit sa viaže v 96% na plazmatické bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je závislá od celkových koncentrácií lieku.

Biotransformácia

Sildenafil je metabolizovaný predovšetkým hepatálnymi mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná metabolická cesta) a CYP2C9 (vedľajšia metabolická cesta). Hlavný cirkulujúci metabolit sildenafilu je výsledkom N-demetylácie sildenafilu. Tento metabolit má profil selektivity pre fosfodiesterázu podobný sildenafilu a účinnosť *in vitro* na PDE5 približne 50% v porovnaní s materským liečivom. N-desmetylm metabolit je ďalej metabolizovaný a terminálny polčas je približne 4 h. U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou plazmatické koncentrácie N-desmetylm metabolitu predstavujú približne 72% koncentrácie sildenafilu pri podávaní 20 mg trikrát denne (čo sa premieta do 36% podielu na farmakologickom účinku sildenafilu). Následné ovplyvnenie účinnosti nie je známe.

Eliminácia

Celkový telový klírens sildenafilu je 41 l/h a terminálny fázový polčas 3-5 h. Tak po perorálnom, ako aj po intravenóznom podaní sa sildenafil vylučuje vo forme metabolitov predovšetkým do stolice (približne 80% podanej perorálnej dávky) a v menšej miere do moču (približne 13% podanej perorálnej dávky).

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (65 ročných a starších) bol znížený klírens sildenafilu, čo viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií sildenafilu a aktívneho N-desmetylm metabolitu o približne 90% v porovnaní s hodnotami u mladších zdravých dobrovoľníkov (18 – 45-ročných). Vzhľadom na rozdiely vo väzbe na plazmatické bielkoviny, ktoré sú podmienené vekom, bolo zodpovedajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií voľného sildenafilu približne 40%.

Renálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkým a stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu = 30-80 ml/min) nebola zmenená farmakokinetika sildenafilu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 50 mg. U dobrovoľníkov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bol klírens sildenafilu znížený a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie obličiek, sa AUC zvýšila o 100% a C_{max} o 88%. Okrem toho hodnoty AUC a C_{max} N-desmetylm metabolitu sa signifikantne zvýšili o 200% a o 79% u jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Hepatálna insuficiencia

U dobrovoľníkov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou pečene (stupeň A a B podľa Childovho-Pughovho skóre) sa klírens sildenafilu znížil a v porovnaní s dobrovoľníkmi rovnakého veku, ale bez poškodenia funkcie pečene, sa AUC zvýšila o 85% a C_{max} o 47%. Navyše hodnoty AUC a C_{max} pre N-desmetylm metabolit boli signifikantne vyššie o 154%, resp. o 87% u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní s jedincami s normálnymi pečevnými funkciami. Farmakokinetika sildenafilu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene nebola študovaná.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou boli priemerné rovnovážne koncentrácie pri sledovaných dávkach 20-80 mg trikrát denne o 20-50% vyššie než v porovnávannej skupine zdravých dobrovoľníkov. C_{max} dosiahla dvojnásobnú hodnotu oproti zdravým dobrovoľníkom. Oba výsledky napovedajú, že pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou majú oproti zdravým dobrovoľníkom nižší klírens a/alebo vyššiu biologickú dostupnosť sildenafilu *per os*.

Pediatrická populácia

Z analýzy farmakokinetického profilu sildenafilu u pacientov zaradených do pediatrických klinických skúšaní sa telesná hmotnosť ukázala ako dobrý prediktor expozície lieku u detí. Odhadované hodnoty polčasu koncentrácie sildenafilu v plazme sa pohybovali v rozmedzí 4,2 až 4,4 hodiny u pacientov s hmotnosťou v rozmedzí od 10 do 70 kg a neukázali žiadne rozdiely, ktoré by sa javili ako klinicky relevantné. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 20 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 49, 104 a 165 ng/ml. Odhadovaná C_{max} po perorálnom podaní jednorazovej dávky sildenafilu 10 mg pre pacientov s hmotnosťou 70, 20 a 10 kg bola 24, 53 a 85 ng/ml. Odhadovaný T_{max} bol približne 1 hodina a bol takmer nezávislý od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U mláďat potkanov, ktoré boli pre- a postnatálne liečené sildenafilom v dávke 60 mg/kg, sa pozoroval menší počet mláďat vo vrhu, nižšia hmotnosť mláďat v 1. deň a znížené prežívanie do 4. dňa pri expozíciách, ktoré boli približne 50-násobkom očakávanej expozície u človeka pri dávke 20 mg trikrát denne. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U zvierat neboli pri klinicky relevantných expozíciách pozorované žiadne nežiaduce reakcie s možným významom pre klinické použitie, ktoré by neboli tiež pozorované v klinických skúšaniach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (PH 102)
Bezvodý hydrogénfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Magneziumstearát

Filmová vrstva

Hypromelóza 6 mPas
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetín

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na skladovanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z PVC/Al s obsahom 90 alebo 300 filmom obalených tabliet.
Blistrové balenia z PVC/Al, perforované blisterové balenie s obsahom 90 × 1 filmom obalených tabliet umožňujúce oddelenie jednotlivých dávok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1, Komárom
2900
Maďarsko

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Mysildecard 20 mg filmom obalené tablety
sildenafil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

90 filmom obalených tabliet
300 filmom obalených tabliet
90 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Mysildecard 20 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC [kód lieku]
SN [sériové číslo]
NN [národné číslo úhrady]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Mysildecard 20 mg filmom obalené tablety
sildenafil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mysildecard 20 mg filmom obalené tablety sildenafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Mysildecard a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mysildecard
3. Ako užívať Mysildecard
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mysildecard
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mysildecard a na čo sa používa

Mysildecard obsahuje liečivo sildenafil, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5).

Mysildecard znižuje tlak krvi v pľúcach tým, že rozširuje cievy v pľúcach.

Mysildecard sa používa na liečbu dospelých a detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov s vysokým tlakom krvi v pľúcnych tepnách (pľúcnou artériovou hypertenziou).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mysildecard

Neužívajte Mysildecard:

- ak ste alergický na sildenafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit (“poppers”). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti na hrudi (alebo “angíny pectoris”). Mysildecard môže spôsobiť závažné zvýšenie účinku týchto liekov. Ak užívate akýkoľvek z týchto liekov, povedzte o tom svojmu lekárovi. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t. j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je sildenafil, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istí, povedzte to svojmu lekárovi.
- ak ste mali nedávno cievnú mozgovú príhodu, srdcový infarkt, alebo keď máte ťažké ochorenie pečene alebo veľmi nízky tlak krvi (<90/50 mmHg).
- ak užívate liek na liečbu plesňových infekcií ako je ketokonazol alebo itraconazol alebo lieky obsahujúce ritonavir (na liečbu infekcie HIV).
- ak ste niekedy mali stratu videnia v dôsledku problému s prekrvením nervu v oku, ktorý sa nazýva neartériová predná ischemická neuropatia zrkového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Mysildecard, ak:

- máte ochorenie v dôsledku blokovaných alebo zúžených žíl v pľúcach, a nie blokovaných alebo zúžených tepien.
- máte závažné postihnutie srdca.
- vaše srdce pumpuje nedostatočne.
- máte vysoký krvný tlak v krvných cievach pľúc.
- máte v pokoji nízky tlak krvi.
- stratíte veľké množstvo telových tekutín (dehydratácia), k čomu môže dôjsť, keď sa veľmi potíte alebo nepijete dostatočné množstvo tekutín. Môže sa vyskytnúť pri chorobe s horúčkou, pri vracaní alebo hnačke.
- máte zriedkavé vrodené ochorenie očí (*renitis pigmentosa*).
- máte poruchu červených krviniek (kosáčikovitú anémiu), nádorové ochorenie krviniek (leukémiu), nádorové ochorenie kostnej drene (mnohonásobný myelóm) alebo akékoľvek ochorenie alebo deformáciu penisu.
- máte v súčasnosti žalúdočný vred alebo poruchu krvácania (ako je hemofília), alebo ak častejšie krvácate z nosa.
- užívate lieky na na erektilnú dysfunkciu.

Pri používaní na liečbu erektilnej dysfunkcie (ED) u mužov boli v súvislosti s PDE5 inhibítormi, vrátane sildenafilu, hlásené nasledujúce vedľajšie účinky na zrak s neznámou frekvenciou; parciálne, náhle, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku na jednom alebo oboch očiach.

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, **prestaňte užívať Mysildecard a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Po užití sildenafilu boli hlásené u mužov predĺžené a niekedy bolestivé erekcie. Ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite dlhšie ako 4 hodiny, **prestaňte užívať Mysildecard a ihneď kontaktujte svojho lekára** (pozri tiež časť 4).

Špeciálne upozornenie týkajúce sa pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou
Informujte vášho lekára, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

Deti

Mysildecard sa nemá podávať deťom mladším ako 1 rok.

Iné lieky a Mysildecard

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- Lieky obsahujúce nitráty alebo donory oxidu dusnatého, ako je amylnitrit (“poppers”). Tieto lieky sa často používajú na úľavu bolesti pri angíne pectoris alebo “bolesti na hrudi” (pozri časť 2 Predtým ako užijete Mysildecard).
- Ak už užívate riociguát, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi (pozri časť 2).
- Lieky na pľúcnu hypertenziu (napr. bosentan, iloprost).
- Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný liek), rifampicín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií), karbamazepín, fenytoín a fenobarbital (používané okrem iného na liečbu epilepsie).
- Lieky, ktoré potláčajú zrážanie krvi (napríklad warfarín), hoci ich užívanie nevedlo k žiadnym vedľajším účinkom.
- Lieky obsahujúce erytromycín, klaritromycín, telitromycín (to sú antibiotiká používané na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií), sachinavir (na liečbu infekcie HIV) alebo nefazodón (na duševnú depresiu), keďže dávka vášho lieku sa možno bude musieť upraviť.

- Alfa-blokátory (napr. doxazosín) na liečbu vysokého krvného tlaku alebo pri problémoch s prostatou, pretože kombinácia týchto dvoch liekov môže spôsobiť príznaky, ktoré majú za následok zníženie tlaku krvi (napr. závrat, mierne točenie hlavy).
- Lieky obsahujúce sakubitril/valsartan, ktoré sa používajú na liečbu zlyhávania srdca.

Mysildecard a jedlo a nápoje

Počas liečby Mysildecardom nesmiete piť grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Mysildecard sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Mysildecard sa nemá podávať ženám v plodnom veku, pokiaľ nepoužívajú vhodnú antikoncepčnú metódu.

Mysildecard prechádza do vášho materského mlieka vo veľmi malých množstvách a neočakáva sa, že by poškodzoval vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mysildecard môže spôsobiť závrat a ovplyvniť videnie. Preto predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, musíte vedieť, ako reagujete na podanie tohto lieku.

Mysildecard obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Mysildecard

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka pre dospelých je 20 mg trikrát denne (v odstupe 6-8 hodín), užitá s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov je odporúčaná dávka buď 10 mg trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou ≤ 20 kg alebo 20 mg trikrát denne u detí a dospievajúcich s hmotnosťou > 20 kg, užitá s jedlom alebo bez jedla. Vyššie dávky sa u detí nesmú používať. Tento liek by mal byť použitý len v prípade podávania 20 mg trikrát denne. Iné liekové formy môžu byť vhodnejšie na podávanie pacientom ≤ 20 kg a iným mladším pacientom, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

Ak užijete viac Mysildecardu, ako máte

Neužívajte viac lieku, ako vám povie váš lekár.

Ak užijete viac lieku, ako ste mali užiť, kontaktujte ihneď vášho lekára. Užitie väčšieho množstva Mysildecardu, ako máte, môže zvýšiť riziko známych vedľajších účinkov.

Ak zabudnete užiť Mysildecard

Ak zabudnete užiť Mysildecard, užite príslušnú dávku ihneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnú dobu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Mysildecard

Náhle ukončenie vašej liečby Mysildecardom môže viesť ku zhoršeniu vašich príznakov. Neprestaňte užívať Mysildecard, pokiaľ vám to neprikáže váš lekár. Váš lekár vám môže povedať, aby ste na niekoľko dní znížili dávku predtým, ako úplne ukončíte liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať Mysildecard a ihneď kontaktujte lekára (pozri tiež časť 2):

- ak sa u vás vyskytne náhle zhoršenie alebo strata zraku (neznáma frekvencia)
- ak máte erekciu, ktorá trvá nepretržite viac ako 4 hodiny. U mužov užívajúcich sildenafil sa zaznamenali dlhotrvajúce a niekedy bolestivé erekcie (neznáma frekvencia).

Dospelí

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) boli bolesti hlavy, začervenanie tváre, porucha trávenia, hnačka, bolesti ramien alebo nôh.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňali: podkožné infekcie, príznaky podobné chrípke, zápal prínosových dutín, znížený počet červených krviniek (málokrvnosť), zadržiavanie tekutín, problémy so spánkom, úzkosť, migrénu, tras, pocit mravčenia, pocit pálenia, zníženú citlivosť na dotyk, krvácanie v mieste očného pozadia, poruchy zraku, rozmazané videnie a citlivosť na svetlo, účinky na farebné videnie, podráždenie očí, krvou podliate oči / červené oči, závrat, zápal priedušiek, krvácanie z nosa, nachladnutie, kašeľ, upchatý nos, zápal žalúdka, zápal žalúdka a tenkého čreva, pálenie záhy, hemoroidy, nafúknutie brucha, sucho v ústach, vypadávanie vlasov, sčervenanie pokožky, nočné potenie, bolesti svalov, bolesti chrbta a zvýšenú telesnú teplotu.

Vedľajšie účinky hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zahŕňali: zníženú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, neprirodzené pocity v oku, krvácanie z penisu, prítomnosť krvi v semene/moči a zväčšenie prsných žliaz u mužov.

Bola tiež hlásená kožná vyrážka a náhly pokles alebo strata sluchu a zníženie krvného tlaku s neznámou frekvenciou (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Deti a dospievajúci

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb); zápal pľúc, zlyhanie srdca, zlyhanie pravej komory srdca, kardiogénny (so srdcom súvisiaci) šok, vysoký tlak krvi v pľúcach, bolesť na hrudi, mdloby, infekcie dýchacích ciest, zápal priedušiek, vírusová infekcia žalúdka a tenkého čreva, infekcie močových ciest a zubný kaz.

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky boli považované za súvisiace s liečbou a boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb); alergická reakcia (ako kožná vyrážka, opuch tváre, pier a jazyka, sipot, ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním), kŕč, nepravidelný tlkot srdca, porucha sluchu, skrátený dych, zápal tráviaceho traktu, sipot kvôli narušenému prietoku vzduchu.

Vedľajšie účinky hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) boli bolesť hlavy, vracanie, infekcie hrdla, horúčka, hnačka, chrípka a krvácanie z nosa.

Vedľajšie účinky hlásené často (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) boli nevoľnosť, zvýšená erekcia, zápal pľúc a výtok z nosa.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mysildecard

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na papierovej škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na skladovanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mysildecard obsahuje

- Liečivo je sildenafil. Každá tableta obsahuje 20 mg sildenafilu (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (PH 102), bezvodý hydrogénfosforečnan vápenatý, kroscarmelóza sodná (pozri časť 2 Mysildecard obsahuje sodík) a stearát horečnatý.
Filmový obal: hypromelóza (6 mPas), oxid titaničitý (E171) a triacetín

Ako vyzerá Mysildecard a obsah balenia

Filmom obalené tablety Mysildecard sú biele a majú okrúhly tvar. Tablety sú na jednej strane označené písmenom M a na druhej strane písmenami SL cez číslo 20. Tablety sú k dispozícii v blistrových baleniach s obsahom 90, 300 a (90 x 1) tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

Výrobca:

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

Viatri Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Nemecko

Akékol'vek informácie o tomto lieku vám poskytne miestny zástupca držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

UAB GL Pharma Vilnius
Tel: +370 5 261 0705

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Viatri Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas LTD
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Aurobindo Pharma Romania SRL
Tel: 004021 361 1011

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.