

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysildecard 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg sildenafili (tsitraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümar kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett (läbimõõduga ligikaudu 6,5 mm), mille ühele küljele on pressitud M ja teisele küljele SL ning selle all 20.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks. Efektiivsust on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse hüpertensiooni ravis.

Lapsed

1...17-aastaste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste ravi. Efektiivsust koormustaluvuse või pulmonaalse hemodünaamika paranemises on näidatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse hüpertensiooni korral (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogunud arst. Kui vaatamata Mysildecard-ravile esineb kliiniline seisundi halvenemine, tuleb kaaluda alternatiivse ravi kasutamist.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 20 mg kolm korda ööpäevas. Arstid peavad soovitama patsientidele, kes on unustanud Mysildecardi manustada, võtta annus niipea kui võimalik ja jätkata seejärel tavapärase annusega.

Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Lapsed (1...17 aastat)

Lastele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg 10 mg kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga >20 kg 20 mg kolm korda ööpäevas. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1). 20 mg tabletti ei tohi kasutada juhtudel, kus 10 mg annust kolm korda ööpäevas

peab manustama noorematele patsientidele. Teised ravimvormid on saadaval manustamiseks patsientidele ≤ 20 kg ja teistele noorematele patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Patsiendid, kes võtavad teisi ravimeid

Üldiselt tuleb enne igasugust annuse kohandamist hinnata hoolikalt kasu ja riski suhet. Sildenafilit manustamisel patsientidele, kes juba saavad CYP3A4 inhibiitoreid (erütromütsiin või sakvinaaviir), tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-le kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse vähendada 20 mg-le üks kord ööpäevas koosmanustamisel tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon). Sildenafilit kasutamise kohta väga tugevate CYP3A4 inhibiitoritega vt lõik 4.3. Koosmanustamisel CYP3A4 indutseerijatega võib osutuda vajalikuks sildenafili annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline efektiivsus, määratuna kuueminutilise kõndimisvahemiku järgi, on eakatel patsientidel väiksem.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb ainult pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist kaaluda annuse vähendamist 20 mg kaks korda ööpäevas.

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) on sildenafili kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed (alla 1-aastased lapsed ja vastsündinud)

Persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinutel ei tohi sildenafilit kasutada väljaspool lubatud näidustusi, kuna riskid kaaluvad üles kasu (vt lõik 5.1). Sildenafilit ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel teiste haigusseisundite puhul ei ole kindlaks tehtud. Andmed ei ole kättesaadavad.

Ravi lõpetamine

Piiratud andmed kinnitavad, et sildenafili kasutamise järsu lõpetamisega ei kaasne tagasilöögina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemist. Kuid haiguse ootamatu kliinilise halvenemise võimaliku tekkimise vältimiseks ravi lõpetamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Ravimi ärajätmise perioodil soovitatakse patsienti hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Mysildecard on ettenähtud ainult suukaudseks kasutamiseks. Tablette tuleb võtta ligikaudu 6...8-tunniste intervallidega koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine koos ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonoritega (nagu amüülnitrit) või nitraatidega nende hüpotensiivsete toimete tõttu (vt lõik 5.1).

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Kombineerimine kõige tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviiir) (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafili ohutust ei ole järgmistel patsientide alagrupidel uuritud ja seetõttu on selle kasutamine nendel vastunäidustatud:

- Raske maksakahjustus,
- Anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt,
- Ravi alustamise ajal tugev hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sildenafili efektiivsust raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (IV funktsionaalne klass) ei ole hinnatud. Kui kliiniline seisund halveneb, tuleb kasutada haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravi (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2). Sildenafili kasu ja riski suhe patsientidel, kellel on diagnoositud WHO I funktsionaalse klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole kindlaks tehtud.

Sildenafiliga on uuringud on läbi viidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vormide puhul, primaarse (idiopaatilise), sidekoehaigusega seotud ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) puhul (vt lõik 5.1). Sildenafili ei soovitata kasutada teiste PAHi vormide puhul.

Lastega läbiviidud pikaajalises jätku-uuringus täheldati surmajuhtude arvu tõusu patsientidel, kes said soovitatavatest annustest suuremaid annuseid. Seetõttu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sildenafili ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused nt *retinitis pigmentosa* (vähesel osal nendest patsientidest esineb võrkkesta fosfodiesteri geneetiline häire) ja seetõttu kasutamine ei ole soovitatav.

Vasodilatatoorne toime

Sildenafili ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul sildenafili kerge kuni mõõduka vasodilatatoorse toimega, näiteks patsientidel kellel on hüpotensioon, vedelikupuudus, raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal meestel erektsioonihäire raviks kasutatud sildenafiliga on teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest nagu müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südame äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, mööduv isheemiline atakk, hüpertensioon ja hüpotensioon, mis olid ajalises seoses sildenafili kasutamisega. Enamikul, kuid mitte kõigil nendest patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. On teatatud, et paljud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast

seada. Üksikjuhtudel leidsid need aset lühikese aja vältel pärast sildenafili sissevõtmist ja ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas nimetatud nähud on seotud siin mainitud või mõnede muude teguritega.

Priapism

Sildenafilit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tegemist peenise anatoomilise deformatsiooniga (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel esinevad haigused, mis võivad luua soodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva erektsiooni korral peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine (vt lõik 4.8).

Vaso-oklusiivsed kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel

Sildenafilit ei tohi kasutada sirprakulise aneemia tõttu tekkinud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilises uuringus teatati hospitaliseerimist vajanud vaso-oklusiivse kriisi juhtudest sagedamini sildenafili saanud patsientidel kui platseebot saanutel, mis viis selle uuringu enneaegse lõpetamiseni.

Visuaalnähud

Sildenafilit ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on spontaanselt teatatud visuaalsete defektide juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafilit ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seoses on harva teatatud mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuuringutes (vt lõik 4.8). Mistahes äkki tekkiva visuaalse defekti korral tuleb ravi kohe lõpetada ja kaaluda teisi ravi võimalusi (vt lõik 4.3).

Alfa-blokaatorid

Ettevaatusega tuleb sildenafilit manustada alfa-blokaatoreid tarvitavatele patsientidele, sest nende koosmanustamine võib põhjustada eelsoodumusega isikutel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Et vähendada posturaalse hüpotensiooni tekkevõimalust peaksid patsiendid enne sildenafiliravi algust olema hemodünaamiliselt stabiilsel alfa-blokaatorraviga. Arstid teavitavad patsiente, mida nad peavad tegema posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Veritsushäired

Inimese vereliistakute uuringud on näidanud, et sildenafilit võimendab naatriumnitroprussiidid agregatsioonivastast toimet *in vitro*. Sildenafilit manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu peab sildenafilit manustama sellistele patsientidele ainult pärast oodatava kasu/võimaliku riski hindamist.

Vitamiin K antagonistid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sildenafilit manustamine suurendada verejooksu tekkimise riski, kui patsient juba tarvitab vitamiin K antagonistide, eriti sidekoehaigusest tingitud sekundaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Veno-oklusiivne haigus

Ei ole andmeid sildenafilit kasutamise kohta patsientidel, kellel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasnes kopsude veno-oklusiivne haigus. Kuid seoses vasodilataatorite (peamiselt prostatsükliini) kasutamisega sellistel patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Kui

sildenafilii manustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Sildenafilii kasutamine koos bosentaaniga

Sildenafilii efektiivsust patsientidel, kes juba said bosentaanravi, ei ole lõplikult täheldatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega

Sildenafilii ohutust ja efektiivsust koos teiste PDE5 inhibiitoritega manustamisel, sealhulgas sildenafilii kombineeritud kasutamisel erektsioonihäirete korral, ei ole PAH-ga patsientidel uuritud ja samaaegset kasutamist ei soovitata (vt lõik 4.5).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilii metabolismi vähendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovorm 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (vähemtähtis rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilii kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafilii kliirensit. Soovitavaid annuseid, vt lõigud 4.2 ja 4.3.

In vivo uuringud

Manustamist koos suukaudse sildenafilii ja intravenoosse epoprostenooliga on uuritud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega (nt ambrisentaan, iloprost) ei ole uuritud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Seetõttu soovitatakse koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sildenafilii tõhusust ja ohutust koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise uuringu andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas sildenafilii kliirensi vähenemist ja/või suukaudse biosaadavuse suurenemist, kui sildenafilii manustati koos CYP3A4 substraatidega ja kombinatsioonis CYP3A4 substraatide ning beeta-blokaatoritega. Need olid ainsad tegurid, mis statistiliselt oluliselt mõjutasid sildenafilii farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Sildenafilii toime patsientidel, kes said CYP3A4 substraate ja CYP3A4 substraate pluss beeta-blokaatoreid, oli vastavalt 43% ja 66% suurem võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasutanud. Sildenafilii toime oli 5 korda suurem annuse toimega 80 mg kolm korda ööpäevas võrreldes annuse toimega 20 mg kolm korda ööpäevas. See annustevahemik vastab sildenafilii toime suurenemisele, mida täheldati spetsiifiliselt kavandatud ravimite koostoimete uuringus CYP3A4 inhibiitoritega (välja arvatud kõige tugevamad CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir).

CYP3A4 indutseerijatel näib olevat oluline mõju sildenafilii farmakokineetikale pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, mida kinnitas ka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga *in vivo* läbi viidud koostoimete uuring.

Bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib-olla ka CYP2C19 indutseerija) manustamine 125 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt sildenafiliiga 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioon) 6 päeva jooksul andis tervetel vabatahtlikel tulemuseks sildenafili AUC vähenemise 63% võrra. Täiskasvanud PAHiga patsientide kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, hõlmates ka 12-nädalast uuringut hindamaks efektiivsust ja ohutust suukaudse sildenafili 20 mg kolm korda ööpäevas lisamisega bosentaani stabiilsele annusele (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas), et sildenafili koosmanustamisel bosentaaniga sildenafili plasmakontsentratsioon väheneb, kusjuures seda täheldati ka tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Sildenafilii toimet tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid nagu karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, naistepuna ja rifampitsiin.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (väga tugev P450 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 300% (4-kordse) suurenemise ja plasma AUC 1000% (11-kordse) suurenemise. 24 tunni pärast oli sildenafili plasmakontsentratsioon ikka veel ligikaudu 200 ng/ml võrreldes ligikaudu 5 ng/ml, kui sildenafili manustati üksi. See on kooskõlas ritonaviiri märkimisväärse toimega paljudele P450 substraatidele. Põhinedes nendel farmakokineetiliste uuringute tulemustel on sildenafili ja ritonaviiri koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (1200 mg kolm korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 140% ja AUC 210% suurenemise. Sildenafilil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2.

Kui sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos erütromütsiiniga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel), suurenes sildenafili süsteemne toime (AUC) 182%. Soovitavaid annuseid vt lõik 4.2. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei mõjutanud asitromütsiin (500 mg ööpäevas kolme päeva vältel) sildenafili või selle veres ringleva metaboliidi AUC-d, C_{max} -i, T_{max} -i, eliminatsioonikiiruse konstanti või poolväärtusaega. Annuse kohandamine pole vajalik. Tsütokroom P450 inhibiitor ja CYP3A4 mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin (800 mg) põhjustas sildenafili plasmakontsentratsiooni 56% suurenemise, kui seda manustati koos sildenafiliiga (50 mg) tervetele vabatahtlikele. Annuse kohandamine pole vajalik.

Kõige tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel nagu ketokonasool ja itrakonasool arvatakse olevat ritonaviiriga sarnane toime (vt lõik 4.3). CYP3A4 inhibiitoritel (nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) arvatakse olevat toime, mis on ritonaviiri ja CYP3A4 inhibiitorite (nagu sakvinaaviir või erütromütsiin) vahepealne, eksponeeritust ravimile hinnatakse seitse korda suuremaks. Seetõttu soovitatakse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetiline uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel kinnitas, et beeta-blokaatorite ja CYP3A4 substraatidega koosmanustamine võib sildenafili toimet tugevdada rohkem kui ainult substraatidega koosmanustamine.

Greipfruudimahl on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu. Annuse kohandamine pole vajalik kuid sildenafili koosmanustamine greipfruudimahlaga ei ole soovitatav.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordne annus ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Koosmanustamine suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (etinüülöstradiool 30 µg ja levonorgestrel 150 µg) ei mõjutanud sildenafili farmakokineetikat.

Nikorandiil on kaaliumikanalite aktivaatori ja nitraadi kombinatsioon. Nitraatkomponendi olemasolu tõttu võivad sellel ravimil olla tõsised koostoimed sildenafiliga (vt lõik 4.3).

Sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofüllüüni või dipüridamooli) koostoimete kohta.

In vivo uuringud

Sildenafil (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidi (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mis mõlemad metaboliseeritakse CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärset koostoimet.

Sildenafil ei mõjutanud oluliselt atorvastatiini toimet (AUC suurenes 11%), mis näitab, et sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet CYP3A4-le.

Sildenafil (ühikordses 100 mg annuses) ja atsenokumarooli koosmanustamisel koostoimeid ei täheldatud.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe (annuses 150 mg) veritsusaega pikendavat toimet.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse 80 mg/dl juures alkoholi hüpotensiivset toimet.

Uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas sildenafil plasmataasakaalukontsentratsioonis (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 50%-lise tõusu. Täiskasvanud PAHiga patsientide (said foonravi 62,5...125 mg bosentaaniga kaks korda ööpäevas) uuringu andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et bosentaani koosmanustamisel püsiaannuses sildenafiliga (20 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani AUC (20% (95% CI: 9,8...30,8)) ja suurenes väiksemas ulatuses kui tervetel vabatahtlikel, kellele manustati lisaks 80 mg sildenafili kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spetsiifilise koostoime uuringus, milles sildenafil (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav täiendav langus lamavas asendis oli 7 mmHg. Need täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili.

Kolmes ravimite spetsiifilise koostoime uuringus manustati koos alfa-blokaatorit doksasosiini (annustes 4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (annustes 25 mg, 50 mg või 100 mg) eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga (BPH) patsientidele, kes olid stabiilsel doksasosiinravigil. Nendes uuringupopulatsioonides olid täiendavad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused lamavas asendis vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning keskmised täiendavad vererõhu langused püsti seistes olid vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiinravigil olevatele patsientidele, teatati mõnikord, et patsientidel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teated hõlmasid uimasust ja peapööritust, kuid mitte minestust. Sildenafil manustamine alfa-blokaatorraviga saavatele patsientidele võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Sildenafil (ühikordses 100 mg annuses) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitori saknaviiri (CYP3A4 substraat/inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Kooskõlas sildenafili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on sildenafili manustamine koos lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega ükskõik millises vormis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisa langus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiool 30 µg ja levonorgestrel 150 µg) plasmakontsentratsioonidele.

Sakubitriili/valsartaani tasakaalukontsentratsiooni saavutanud, hüpertensiooni põdevatel patsientidel põhjustas sildenafili üksikannuse manustamine vererõhu oluliselt suurema languse võrreldes ainult sakubitriili/valsartaani manustamisega. Seetõttu tuleb sakubitriili/valsartaaniga ravitavatel patsientidel alustada ravi sildenafiliga ettevaatlikult.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Andmete puudumise tõttu sildenafili mõju kohta rasedatel naistel, ei soovitata Mysildecardi kasutada rasestuda võivatel naistel juhul kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Sildenafili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule. Kuid loomuuringutes on täheldatud toksilisust postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Andmete puudumise tõttu võib Mysildecardi rasedatele manustada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Imetavate naistega ei ole läbi viidud piisavaid ja nõuetekohase kontrolliga uuringuid. Ühelt imetavalt naiselt kogutud andmed osutavad sellele, et rinnapiima erituva sildenafili ja selle aktiivse metaboliidi N-desmetüülsildenafili sisaldus on väga madal. Rinnaga toidetavatel imikutel avalduvaid kõrvalnähte puudutavad kliinilised andmed puuduvad, kuid eeldatavalt ei põhjusta rinnapiimast saadav kogus kõrvaltoimeid. Retsepti väljakirjutajad peavad hoolikalt hindama ema kliinilist vajadust sildenafili järele ja mis tahes võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule.

Fertiilsus

Konventsionaalsete fertiilsusuuringute mittekliinilised andmed ei ole näidanud erilist kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mysildecard mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Et sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja nägemishäireid, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate kasutamist peavad nad teadma, kuidas Mysildecard neile mõjub.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Pöördelise tähtsusega platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus sildenafili kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel randomiseeriti 207 patsienti saama ravi sildenafiliga annustega 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas ning 70 patsienti randomiseeriti saama platseebot. Ravi kestis 12 nädalat. Üldine ravi katkestamise määr sildenafiliga ravitud patsientidel oli sildenafili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,9%, 3,0% ja 8,5% võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Kokku 277 keskses uuringus ravitud patsiendist jätkasid 259 patsienti pikaajalises jätku-uuringus. Uuriti annuseid kuni 80 mg, manustatuna kolm korda ööpäevas (4 korda soovitatav 20 mg annus kolm korda ööpäevas) ja 3 aasta möödudes sai 87% uuringuravi saanud 183 patsiendist sildenafili annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Platseeboga kontrollitud uuringus sildenafili kasutamise kohta täiendava ravimina intravenoosselt manustatavale epoprostenoolile pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti sildenafili (fikseeritud annusega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele) ja epoprostenooliga kokku 134 patsienti ning 131 patsienti said platseebot ja epoprostenooli. Ravi kestis 16 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel oli 5,2% ja platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidel 10,7%. Uuteks teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedamini sildenafili/epoprostenooli saavas rühmas, olid okulaarne hüperemia, nägemise ähmastumine, nina kongestsioon, öine higistamine, seljavalu ja suukuivus. Teadaolevad kõrvaltoimed peavalu, punetus, valud jäsemetes ja turse esinesid suurema sagedusega sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidega. Kõigist patsientidest, kes lõpetasid algse uuringu, jätkas 242 patsienti osalemist pikaajalises jätku-uuringus. Uuringus kasutati sildenafili annuses kuni 80 mg kolm korda ööpäevas ja 3 aasta pärast sai 68% uuringuravi saanud 133 patsiendist sildenafili annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Kahes platseeboga kontrollitud uuringus olid kõrvaltoimed raskusastmelt tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) sildenafili kasutamisel võrreldes platseeboga olid peavalu, nahapunetus, düspepsia, kõhulahtisus ja valu jäsemetes.

Sildenafiliga erinevate annuste toime hindamiseks tehtud uuringus olid ohutusandmed sildenafiliga annuse 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitatav annus) puhul ja sildenafiliga annuse 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitatavast annusest 4 korda suurem) puhul kooskõlas PAH-iga täiskasvanutel varem tehtud uuringutes täheldatud sildenafiliga ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mida pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pöördelise tähtsusega uuringus või mõlema platseeboga kontrollitud uuringu ühendatud andmete põhjal täheldati enam kui 1%-l sildenafiliga ravitud patsientidest (annuses 20, 40 või 80 mg kolm korda ööpäevas) ja mis esinesid sagedamini ($>1\%$ -line erinevus) sildenafiliga saanud patsientidel. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa ((väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete alusel hinnata)). Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed toodud nende raskusastme kahanevas järjekorras.

Turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed on esitatud kursiivkirjas.

Tabel 1. Sildenafiliga täheldatud kõrvaltoimed platseebokontrolliga uuringutest PAH-iga patsientidel ja turuletulekujärgselt kasutamisest täiskasvanutel

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid Sage	tselluliit, gripp, bronhiit, sinusiit, riniit, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired Sage	aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired Sage	vedelikupeetus
Psühhiaatrilised häired Sage	unetus, ärevus
Närvisüsteemi häired Väga sage Sage	peavalu migreen, treemor, paresteesia, põletustunne, hüpoesteesia
Silma kahjustused Sage Aeg-ajalt Teadmata sagedus	reetina verejooks, nägemiskahjustus, nägemise ähmastumine, valguskartus, kromatopsia, tsüanopsia, silma ärritus, okulaarne hüperemia vähenenud nägemisteravus, diploopia, ebanormaalsed aistingud silmas mittearteriitiline nägemisnärvi eesmise osa isheemiline neuropaatia (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*), võrkkesta vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt*
Kõrva ja labürindi kahjustused Sage Teadmata sagedus	vertiigo äkiline kuulmise kaotus*
Vaskulaarsed häired Väga sage Teadmata	punetus hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage	ninaverejooks, köha, nina kongestsioon
Seedetrakti häired Väga sage Sage	kõhulahtisus, düspepsia gastriit, gastroösofageaalne refluks, hemorroidid, kõhupuhitus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Sage Teadmata	alopeetsia, erüteem, öine higistamine lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused Väga sage Sage	valu jäsemetes müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired Aeg-ajalt	hematuuria

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Aeg-ajalt	peenise veritsus, hematospermia, günekomastia
Teadmata	priapism, suurenenud erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage	püreeksia

*Nendest kõrvaltoimetest on teatatud meeste erektsioonihäirete (MED) raviks sildenafili võtvatel patsientidel.

Lapsed

Sildenafili platseebokontrollitud uuringus 1...17-aastastel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti kokku 174 patsienti kolm korda päevas kas väikese (10 mg patsientidel kehakaaluga >20 kg; ükski patsient kehakaaluga ≤20 kg väikest annust ei saanud), keskmise (10 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 20 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) või suure (20 mg patsientidel kehakaaluga ≥8...20 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga ≥20...45 kg; 80 mg patsientidel kehakaaluga >45 kg) sildenafili annusega ning 60 patsienti raviti platseeboga.

Selles laste uuringus täheldatud kõrvaltoimete profiil vastas üldiselt täiskasvanute omale (vt ülaltoodud tabel 1). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid (sagedusega ≥1%) sildenafili ga ravitud patsientidel (kombineeritud annustega) ja sagedusega >1% platseeboga ravitud patsientidel, olid püreeksia, ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 11,5%), oksendamine (10,9%), erektsiooni suurenemine (kaasa arvatud spontaansed erektsioonid meessoost isikutel) (9,0%), iiveldus, bronhiit (kumbki 4,6%), farüngiit (4,0%), rinorrea (3,4%) ja pneumoonia, riniit (kumbki 2,9%).

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Aktiivset sildenafiliravi saanud patsiendid jätkasid sama raviskeemiga ja lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafiliravile.

Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes teatatud kõige sagedasemad kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes lühiajalises uuringus täheldatutele. Kõrvaltoimed, millest teatati 229 sildenafiliga ravitud uuritavast rohkem kui 10%-l (annuste koondrühm, kaasa arvatud 9 patsienti, kes ei jätkanud pikaajalise kestusega uuringus), olid ülemiste hingamisteede infektsioon (31%), peavalu (26%), oksendamine (22%), bronhiit (20%), farüngiit (18%), püreeksia (17%), kõhulahtisus (15%), gripp ja ninaverejooks (mõlemad 12%). Neist kõrvaltoimetest enamiku raskusastet peeti kergeks kuni mõõdukaks.

Rasketest kõrvaltoimetest teatati 94 (41%) patsiendil 229-st sildenafili saavast patsiendist. 94-st patsiendist, kes teatasid rasketest kõrvaltoimetest, 14/55 (25,5%) patsienti kuulusid madala annusega rühma, 35/74 (47,3%) keskmise annusega rühma ja 45/100 (45%) suure annusega rühma. Sildenafili kombineeritud annustega ravitud patsientidel kõige raskemateks kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedusega ≥1%, olid pneumoonia (7,4%), südamepuudulikkus, pulmonaarhüpertensioon (mõlemad 5,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,1%), parema vatsakese kahjustus, gastroenteriit (mõlemad 2,6%), süngoop, bronhiit, bronhopneumoonia, pulmonaarne arteriaalne hüpertensioon (igauks 2,2%), valu rinnus, hambakaaries (mõlemad 1,7%) ja kardiogeenne šokk, viiruslik gastroenteriit, kuseteede infektsioon (igauks 1,3%).

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks: enterokoliit, krampid, ülitundlikkus, striidor, hüpopksia, neurosensoorne kurtus ja ventrikulaarne arütmia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes vabatahtlikega, mille jooksul manustati ühekordne kuni 800 mg annus, olid kõrvaltoimed samasugused nagu väiksemate annuste puhul, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste oli suuremad. Ühekordse annuse 200 mg manustamisel suurenes kõrvaltoimete (peavalu, punetus, peapööritus, düspepsia, ninakongestioon ja nägemishäired) esinemissagedus.

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid.

Hemodialüüs ei kiirenda sildenafili kliirensit, sest sildenafil seondub tugevasti plasmavalkudega ja ei eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Uroloogilised ained, Erektsoonihäirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE03

Toimemehhanism

Sildenafil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5), ensüümi, mis vastutab cGMP lõhustamise eest, tugev ja selektiivne inhibiitor. Peale sugutikorgaskeha esineb see PDE5 ensüüm ka kopsuveresoontes. Seega suurendab sildenafil cGMP kontsentratsiooni kopsuveresoonte silelihasrakkudes, põhjustades vasodilatatsiooni. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel põhjustab see kopsuveresoonte dilatatsiooni ja vähemal määral vasodilatatsiooni süsteemses vereringes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et sildenafil on selektiivne PDE5 suhtes. Selle toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesteri suhtes. Selektiivsus PDE5 suhtes on 10 korda suurem kui PDE6 suhtes, mis on seotud fototransduktsiooni protsessiga võrkkestas. Selektiivsus PDE5 suhtes on 80 korda suurem kui PDE1 suhtes ja 700 korda suurem kui PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Peale selle on sildenafilil enam kui 4000-kordne selektiivsus PDE5 suhtes võrreldes PDE3-ga (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteri isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Sildenafil põhjustab kergelt ja mööduvat süsteemset vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei mõjuta kliinilist seisundit. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist süsteemset hüpertensiooniga patsientidele langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk algtaseme suhtes vastavalt 9,4 mmHg ja 9,1 mmHg. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele täheldati väiksemat vererõhku langetavat toimet (nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli 2 mmHg). Soovitatud annusega 20 mg kolm korda ööpäevas ei täheldatud süstoolse või diastoolse vererõhu langust. Tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordsel suukaudsel sildenafili 100 mg annusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet EKG-le. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid EKG-le.

Sildenafil ühekordse suukaudse 100 mg annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske pärgarteritõvega (CAD) patsiendil (vähemalt ühe pärgarteri >70% stenoos) langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus vastavalt 7% ja 6% algtaseme suhtes. Keskmine süstoolne vererõhk kopsuarteris langes 9%. Sildenafil ei avaldanud toimet südame minutimahule ja ei halvendanud verevoolu läbi ahenenud pärgarterite.

Mõnedel uuringualustel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnunud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse arvatav mehhanism on ilmselt seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma

võrkkesta fototransduktiivsesse kaskaadi. Sildenafilil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseeboga kontrollitud uuringus talusid patsiendid, kellel oli tegemist dokumenteeritud algava ealise maakula degeneratsiooniga, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi nägemise kontrollimise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, imiteeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 278 primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga, sidekoehaigusega seotud PAH-i ja pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH-ga patsiendil. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast järgmisest ravirühmast: platseebo, sildenafilil 20 mg, sildenafilil 40 mg või sildenafilil 80 mg, mida manustati kolm korda ööpäevas. 278 randomiseeritud patsiendist sai 277 vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Uuringupopulatsioon koosnes 68 (25%) meessoost ja 209 (75%) naissoost isikust keskmise vanusega 49 aastat (18...81 aastat), kelle algtaaseme 6-minutilise jalutustesti distants oli 100 ja 450 meetrit (keskmine 344 meetrit). 175 (63%) uuringus osalenud patsiendil diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon, 84 (30%) patsiendil diagnoositi sidekoehaigusega seotud PAH ja 18 (7%) patsiendil diagnoositi pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH. Enamikul patsientidest oli WHO klassifikatsiooni järgi II (107/277, 39%) või III funktsionaalse klassi (160/277, 58%), mis tähendab 6-minutilise kõndimisdistantsi pikkusega vastavalt 378 meetrit ja 326 meetrit; mõnel patsiendil algtaasemel ka I klassi (1/277, 0,4%) või IV klassi (9/277, 3%) PAH. Patsiente, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli <45% või vasaku vatsakese ristikiudude lühenemise määr <0,2, ei uuritud.

Patsientide baasravile, mis hõlmas antikoagulandi, digoksiini, kaltsiumikanali blokaatori, diureetikumide või hapniku kombinatsiooni, lisati sildenafilil (või platseebo). Prostatastüklüüsi, prostatastüklüüsi analooge ja endoteliinireseptori antagonistide ei lubatud kasutada lisaravina, samuti ei lubatud lisada täiendavalt arginiini. Patsiendid, kellel varasem ravi bosentaaniga ei olnud tulemusi andnud, arvati uuringust välja.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus 12. nädalal algtaaseme suhtes. 6MWD statistiliselt olulist pikenemist täheldati kõigis kolmes sildenafiliirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud 6MWD pikenemised olid sildenafiliirühmade 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 45 meetrit ($p<0,0001$), 46 meetrit ($p<0,0001$) ja 50 meetrit ($p<0,0001$). Sildenafilirühmade vahel ei olnud olulisi erinevusi. Suuremate annuste kasutamisel täheldati efektiivsuse paranemist patsientidel, kelle lähtetasemel 6MWD läbitud vahemaa oli <325 meetrit (platseebo suhtes korrigeeritud paranemine vastavalt 58 meetrit, 65 meetrit ja 87 meetrit annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas).

WHO funktsionaalse klassifikatsiooni analüüsimisel täheldati 6MWD statistiliselt olulist pikenemist 20 mg annuse grupis. Klass II ja III puhul platseeboga korrigeeritud pikenemisi täheldati vastavalt 49 meetrit ($p = 0,0007$) ja 45 meetrit ($p = 0,0031$).

6MWD pikenemine ilmnes pärast 4-nädalast ravi ja see püsis 8. ja 12. nädalal. Patsientide alagruppides langesid tulemused üldiselt kokku nii etioloogia (primaarne ja sidekoehaigusega kaasnev PAH), WHO funktsionaalse klassi, soo, rassi, lokalisatsiooni, keskmise PAP ja PVRI osas.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) ja pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseebo suhtes korrigeeritud mPAP raviefekt oli sildenafiliirühmade 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt 2,7 mmHg ($p=0,04$), 3,0 mmHg ($p=0,01$) ja 5,1 mmHg ($p<0,0001$). Platseebo suhtes korrigeeritud PVR raviefekt oli sildenafiliirühmade korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 178 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0051$), 195 düüni.sek/cm⁵ ($p=0,0017$) ja 320

düüni.sek/cm⁵ ($p < 0,0001$). PVR-i vähenemine protsentides (11,2%, 12,9%, 23,3%) pärast sildenafili manustamist annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas 12 nädala jooksul oli proportsionaalselt suurem kui veresoonte süsteemse resistentsuse (SVR) vähenemine (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafili toime suremusele on teadmata.

12. nädalal täheldati igas sildenafili annuse rühmas suuremal osal patsientidest seisundi paranemist vähemalt ühe WHO funktsionaalse klassi võrra (vastavalt 28%, 36% ja 42% patsientidest, kes said sildenafili annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas) kui platseebot saanud patsientidel (7%). Vastavad tõenäosussuhted olid 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ja 5,75 ($p < 0,0001$).

Pikaajalise elulemuse andmed varem mitteravitud populatsioonis

Uuringusse kaasatud patsiendid võisid osaleda pikaajalises avatud jätku- uuringus. 3 aasta pärast sai 87% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Algses uuringus raviti sildenafili ga kokku 207 patsienti ja nende pikaajalist elulemust hinnati minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles populatsioonis olid 1-, 2- ja 3-aasta elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud vastavalt 96%, 91% ja 82%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientide elulemus oli 1, 2 ja 3 aasta möödudes vastavalt 99%, 91% ja 84% ning WHO III funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientidel vastavalt 94%, 90% ja 81%.

Toime PAH-iga täiskasvanud patsientidel (kasutatuna kombinatsioonis epoprostenooliga)

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 267 PAH-iga patsiendil, kes said stabiilselt intravenoosselt epoprostenooli. PAH-iga patsiendid hõlmasid primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (212/267, 79%) ja sidekoehaigusega seotud PAH-iga patsiente (55/267, 21%). Enamik patsiente kuulus enne ravi algust WHO II funktsionaalsesse klassi (68/267, 26%) või III klassi (175/267, 66%), mõned patsiendid kuulusid I klassi (3/267, 1%) või IV klassi (16/267, 6%), mõne patsiendi puhul (5/267, 2%) ei olnud WHO funktsionaalne klass teada. Kasutamisel koos intravenoosse epoprostenooliga randomiseeriti patsiendid platseebo- või sildenafilirühma (fikseeritud annus 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt taluvusele).

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi muutus 16. nädalal algstaseme suhtes. 6-minutilise kõndimisdistantsi statistiliselt olulist pikenemist täheldati sildenafilirühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud kõndimisdistantsi keskmist pikenemist 26 meetrit täheldati sildenafilirühmas (95% CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Patsientidel, kelle algne käimisdistants oli ≥ 325 meetrit, oli raviefekt 38,4 meetrit sildenafili kasuks; patsientidel, kelle algne käimisdistants oli < 325 , oli raviefekt 2,3 meetrit platseebo kasuks. Primaarse kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel oli raviefekt 31,1 meetrit võrreldes 7,7 meetriga patsientidel, kelle kopsuarteri hüpertensioon oli seotud sidekoehaigusega. Erinevus nende randomiseerimisalarühmade vahel võib olla tekkinud juhuslikult, arvestades nende piiratud valimi suurust.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud keskmine raviefekt oli sildenafilirühmas -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Aeg kliinilise halvenemiseni oli uuringu teisene tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest esimese kliinilise halvenemise sündmuseni (surm, kopsutransplantatsioon, ravi alustamine bosentaaniga või seisundi kliiniline halvenemine, mis nõudis epoprostenoolravi muutmist). Ravi sildenafiliga pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega PAH-i kliinilise halvenemiseni ($p = 0,0074$). Kliinilise halvenemise sündmusi täheldati 23 haigel platseeborühmas (17,6%) võrrelduna 8 haigega sildenafilirühmas (6,0%).

Pikaage elulemuse andmed epoprostenooli täiendava ravi uuringus

Epoprostenooli täiendava ravi uuringus osalenud patsientidel oli võimalus jätkata pikaageses avatud jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 68% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Esialgses uuringus raviti sildenafili ga kokku 134 patsienti ja nende pikaagest elulemust jälgiti

minimaalselt 3 aasta vältel. Antud patsientide populatsioonis olid Kaplan-Meieri 1., 2. ja 3. aasta elulemuse hinnangud vastavalt 92%, 81% ja 74%.

Efektiivsus ja ohutus täiskasvanud PAHiga patsientidel (kombineeritud kasutamisel bosentaaniga)

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 103 PAHiga (WHO FC II ja III) uuritavat, kliiniliselt stabiilset patsienti, keda oli bosentaaniga ravitud vähemalt kolm kuud. PAHiga patsientide hulka kuulusid primaarse PAHi ja sidekoehaigusega seotud PAHiga patsiendid. Patsiendid randomiseeriti platsebo- või sildenafilirühma (20 mg kolm korda ööpäevas), kus anti lisaks ka bosentaani (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 6MWD muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Tulemused näitavad, et erinevused 6MWD keskmises muutuses võrreldes algtasemega ei olnud 20 mg sildenafili rühma ja platseeborühma vahel olulised vastavalt 13,62 m (95% CI: -3.89 kuni 31.12) ja 14,08 m (95% CI: -1.78 kuni 29.95).

Primaarse PAHiga ja sidekoehaigusega seotud PAHiga patsientidel täheldati 6MWD tulemustes erinevusi. Primaarse PAHiga uuritavatel (67 patsienti) oli keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafilirühmas 26,39 m (95% CI: 10.70 kuni 42.08) ja platseeborühmas 11,84 m (95% CI: -8.83 kuni 32.52). Samas oli sidekoehaigusega seotud PAHiga uuritavatel (36 patsienti) keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafilirühmas -18,32 m (95% CI: -65.66 kuni 29.02) ja platseeborühmas 17,50 m (95% CI: -9.41 kuni 44.41).

Kokkuvõttes olid kahe ravirühma (sildenafil koos bosentaaniga vs. ainult bosentaan) kõrvaltoimed üldiselt sarnased ja kooskõlas sildenafili monoterapia teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Toime PAH-iga täiskasvanute suremusele

Viidi läbi uuring sildenafili erineva suurusega annuste toime uurimiseks PAH-iga täiskasvanute suremusele, kuna lastel tehtud kliinilise uuringu pikaajalises jätku-uuringus (vt lõik „Lapsed“ – „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“ – „Pikaajalise jätku-uuringu andmed“) täheldati suremuse riski suurenemist pärast sildenafili suure annuse (kehakaalu järgi arvutatud) võtmist kolm korda ööpäevas võrreldes väiksemaid annuseid võtnud lastega.

Randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus osales 385 PAH-iga täiskasvanut. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte kolmest annuserühmast (5 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda väiksem), 20 mg kolm korda ööpäevas (soovitav annus) ja 80 mg kolm korda ööpäevas (soovitavast annusest 4 korda suurem)). Üldiselt ei olnud enamik kõigist uuritavatest varem PAH-i ravi saanud (83,4%). Enamikul uuritavatest oli PAH-i etioloogia idiopaatiline (71,7%). Kõige sagedamini oli uuritavatel WHO III funktsionaalse klassi raskusastmega haigus (57,7%-l uuritavatest). Uuringu alguses olid kõigis kolmes ravirühmas järgmised demograafilised näitajad sarnased: PAH-i ravi varem kasutanute osakaal, PAH-i etioloogia ning ka WHO funktsionaalse klassi kategooriad.

Suremus oli annuse 5 mg kolm korda ööpäevas korral 26,4% (n = 34), annuse 20 mg kolm korda ööpäevas korral 19,5% (n = 25) ja annuse 80 mg kolm korda ööpäevas korral 14,8% (n = 19).

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kokku 234 patsienti vanuses 1...17 aastat raviti randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud, paralleelsete rühmadega erinevate annustega uuringus. Osalejate (38% mees- ja 62% naissoost) kehakaal oli 8 kg ja neil esines primaarne pulmonaalne hüpertensioon (PPH) [33%] või pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) sekundaarselt kaasasündinud südamehaigusele (süsteemne-pulmonaalne šunt 37%, kirurgiliselt opereeritud 30%). Selles uuringus olid 63 patsienti 234-st (27%) alla 7 aasta vanad (sildenafili väike annus = 2; keskmine annus = 17; suur annus = 28; platsebo = 16) ja 171 patsienti olid 7-aastased või vanemad (sildenafili väike annus = 40; keskmine annus = 38; suur annus = 49; platsebo = 44). Enamik osalejaid kuulus uuringu algul WHO I funktsionaalsesse klassi (75/234, 32%) või II klassi (120/234, 52%), vähem patsiente kuulus III klassi

(35/234, 15%) või IV klassi (1/234, 0,4%); mõnede patsientide (2/234, 1,3%) WHO funktsionaalne klass ei olnud teada.

Patsiendid ei olnud saanud spetsiifilist PAH ravi ning prostatsükliin, prostatsükliini analoogid ja endoteliini retseptori antagonistid ei olnud uuringus lubatud, samuti ka arginiinilisandid, nitraadid, alfablokaatorid ja tugevad CYP450 inhibiitorid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata lastel 16-nädalase kroonilise ravi efektiivsust suukaudse sildenafiliiga, et parandada koormustaluvust, mida hinnati kardiopulmonaalse koormustestiga (CPET) nendel, kes arenguliselt olid võimelised testi sooritama (n=115). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid hemodünaamika jälgimine, sümptomite hindamine, WHO funktsionaalne klass, foonravi muutus ja elukvaliteedi parandamine.

Osalejad määrati ühte kolmest sildenafili ravirühmast: kolm korda päevas väikese (10 mg), keskmise (10...40 mg) või suure (20...80 mg) sildenafili annuse rühma või platseeborühma. Tegelikud rühmas manustatud annused sõltusid kehakaalust (vt lõik 4.8). Osalejate suhtarv, kes said toetavat ravi uuringu alguses (antikoagulandid, digoksiin, kaltsiumikanalite blokaatorid, diureetikumid ja/või hapnik), oli sarnane kombineeritud sildenafili ravirühmas (47,7%) ja platseebo ravirühmas (41,7%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus maksimaalses VO₂-s uuringu algusest kuni 16. nädalani, hinnatuna CPET-ga kombineeritud annuserühmades (tabel 2). Kokku 106 osalejat 234-st (45%) sai hinnata CPET-ga. Need olid lapsed vanuses ≥ 7 aastat ja arenguliselt võimelised testi sooritama. Lapsed vanuses alla 7 aasta (sildenafili kombineeritud annus = 47, platseebo = 16) olid hinnatavad ainult teiseste tulemusnäitajate osas. Maksimaalse tarbitud hapniku mahu (VO₂) väärtused uuringu alguses olid võrreldavad sildenafili ravirühmades (17,37...18,03 ml/kg/min) ja veidi kõrgemad platseebo ravirühmas (20,02 ml/kg/min). Põhianalüüsi tulemused (kombineeritud ravirühmad *versus* platseebo) ei olnud statistiliselt olulised (p=0,056) (vt tabel 2). Hinnanguline erinevus keskmise sildenafiliannuse ja platseebo vahel oli 11,33% (95% UI: 1,72 kuni 20,94) (vt tabel 2).

Tabel 2. Maksimaalse VO₂ platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus võrreldes esialgsega aktiivse ravirühma alusel

Ravirühm	Hinnanguline erinevus	95% usaldusintervall
Väike annus (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Keskmine annus (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Suur annus (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombineeritud annuserühmad (n=77) n=29 platseeborühmas	7,71 (p=0,056)	-0,19, 15,60

Hinnangud põhinevad ANCOVA-l koos ühismuutujate esialgse maksimaalse VO₂, etioloogia ja kehakaalu rühma kohandamisega

Täheldati pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse indeksi (PVRI) ja keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (mPAP) annusega seotud paranemist. Nii sildenafili keskmise kui ka suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes PVRI vähenemist vastavalt 18% (95% UI: 2% kuni 32%) ja 27% (95% UI: 14...39%), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (2% erinevus). Sildenafili keskmise ja suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes mPAP muutust võrreldes esialgsega vastavalt -3,5 mmHg (95% UI: -8,9, 1,9) ja -7,3 mmHg (95% UI: -12,4, -2,1), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (erinevus 1,6 mmHg). Võrreldes platseeboga täheldati kardiaalse indeksi paranemist kõigis kolmes sildenafilirühmas: 10%, 4% ja 15% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas.

Funktsionaalse klassi olulist paranemist võrreldes platseeboga näidati ainult sildenafili suure annuse puhul. Sildenafili väikese, keskmise ja suure annuse rühmade šansside suhted võrreldes platseeboga olid vastavalt 0,6 (95% UI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% UI: 0,75, 6,69) ja 4,52 (95% UI: 1,56, 13,10).

Pikaajalised pikendusuuringu andmed

Lühiajalises, platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafilravile; uuritavad, kes kaalusid ≤ 20 kg, kaasati keskmise või suure annusega rühmadesse (1 : 1) ning uuritavad, kes kaalusid > 20 kg, määrati väikse, keskmise või suure annuse rühmadesse (1 : 1 : 1). Sildenafili saanud 229 lapsest kuulusid 55, 74 ja 100 last vastavalt väikse, keskmise ja suure annuse rühmadesse. Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes varieerus uuringus osalejate ravi kogukestus pimemenetluse algusest 3 kuni 3129 päevani. Sildenafili ravirühmas oli sildenafiliravi keskmine kestus 1696 päeva (välja arvatud 5 osalejal, kes said pimemenetlusel platseebot ja keda ei ravitud pikaajalises jätku-uuringus).

Patsientidel kehakaaluga > 20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang Kaplan-Meieri järgi 3. aastal 94%, 93% ja 85% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas; patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang 94% ja 93% vastavalt keskmise ning suure annuse rühmas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Uuringu käigus teatati kokku 42-st surmajuhtumist ravi ajal või elulemuse jälgimise osana. 37 surmajuhtu esines enne andmete jälgimise komitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) otsust titreerida madalamaks sildenafili annuseid, mis põhines ebaproportsionaalsel suremusnäitaja muutusel sildenafili annuse suurendamisel. Nendest 37 surmajuhtumist oli surmade arv (%) madala, keskmise ja suure sildenafili annusega rühmas vastavalt 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%), ja 22/100 (22%). Lisaks teatati 5 surmajuhtumist hiljem. Surmapõhjused olid seotud PAHiga. PAHiga lastele ei tohi soovitatavatest annustest suuremaid annuseid manustada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksimaalset VO_2 hinnati 1 aasta pärast platseebokontrollitud uuringu algust. Neist sildenafiliga ravitud osalejaist, kes olid arenguliselt võimelised sooritama CPET-d, ei esinenud 59 osalejal 114-st (52%) mingit maksimaalse VO_2 mahu vähenemist võrreldes sildenafiliravi algusega. Samamoodi olid 191 osalejat 229-st (83%), kes said sildenafili, säilitanud või parandanud oma WHO funktsionaalset klassi 1 aasta pärast tehtud hindamises.

Vastsündinu persisteeriv pulmonaalhüpertensioon

Randomiseeritud topeltpimedas kaheharulises paralleelgrupiga platseebokontrolliga kliinilises uuringus osales 59 vastsündinut persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) või hüpoksilise hingamispuudulikkusega (*hypoxic respiratory failure*, HRF) ja PPHN riskiga, kus hapnikuindeks (*oxygenation index*, OI) on > 15 ja < 60 . Esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse (IV) sildenafili efektiivsust ja ohutust lisatuna inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO), võrreldes ainult iNO kasutamisega.

Esmaseks kaastulemusnäitajateks olid ravi ebaõnnestumise määr, määratletud kui PPHN-ile suunatud täiendava ravi vajadus, kehavälise membraanoksügenatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) vajadus või surm uuringu ajal; ja iNO-ravi kestus pärast IV uuringuravimiga alustamist patsientidel, kellel ravi õnnestus. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus ei olnud kahe ravirühma vahel statistiliselt oluline (vastavalt 27,6% ja 20,0% iNO + IV sildenafili rühmas ja iNO + platseeborühmas). Patsientide puhul, kelle ravi ei ebaõnnestunud, oli iNO-ravi keskmine kestus pärast IV uuringuravimi alustamist kahes ravirühmas sama, ligikaudu 4,1 päeva.

Raviga kaasnenud kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest teatati vastavalt 22 (75,9%) ja 7 (24,1%) patsiendil iNO + IV sildenafili ravirühmas ning vastavalt 19 (63,3%) ja 2 (6,7%) patsiendil iNO + platseeborühmas. Kõige sagedamini teatatud raviga kaasnenud kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon (8 [27,6% patsiendil]), hüpokaleemia (7 [24,1%] patsiendil), aneemia ja ravi äräjätusündroom (4 [13,8%] patsiendil) ja bradükardia (3 [10,3%] patsiendil) iNO + IV sildenafiliravi rühmas ja

pneumotooraks (4 [13,3%] patsiendil), aneemia, tursed, hüperbilirubineemia, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus ja hüpotensioon (3 [10,0%] patsiendil) iNO + platseebo ravirühmas (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafilil imendub kiiresti. Maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon saabub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga 30...120 minutiga (keskmiselt 60 minutiga). Keskmise absoluutne suukaudne biosaadavus on 41% (vahemikus 25...63%). Pärast sildenafili suukaudset manustamist kolm korda ööpäevas suurenevad AUC ja C_{max} annustevahemikus 20...40 mg proportsionaalselt annusega. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda päevas manustamist täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni suurenemist enam kui annusega proportsionaalselt. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli sildenafili biosaadavus pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas suukaudset manustamist keskmiselt 43% (90% usaldusintervalli puhul 27...60%) suurem võrreldes väiksemate annustega.

Kui sildenafili võetakse koos toiduga, väheneb imendumiskiirus: T_{max} -i saabumise aeg hilineb keskmiselt 60 minutit ja C_{max} väheneb keskmiselt 29%, kuid imendumismäär see oluliselt ei mõjutanud (AUC vähenes 11%).

Jaotumine

Sildenafili keskmine jaotusruumala (V_{ss}) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast sildenafili annuse 20 mg kolm korda päevas suukaudset manustamist on sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis ligikaudu 113 ng/ml. Sildenafilil ja selle peamine veres ringlev N-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 96% ulatuses seondunud plasmavalkudega. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Sildenafilil metaboliseeritakse peamiselt maksa mikrosomaalsete isoensüümide CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (vähemtähtis rada) kaudu. Peamine veres ringlev metaboliit tekib sildenafili N-desmetüülimise teel. Sellel metaboliidil on selektiivsuse profiil fosfodiesterasidest suhtes samasugune kui sildenafililil ja toime PDE5-le *in vitro* ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafililil. N-desmetüülmetaboliit metaboliseerub omakorda terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 72% sildenafili omast, pärast 20 mg manustamist kolm korda ööpäevas (36% sellest langeb sildenafili farmakoloogilise toime arvele). Edasine toime efektiivsusele on teadmata.

Eritumine

Sildenafili kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalse faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafilil peamiselt metaboliitidena väljaheitega (ligikaudu 80% manustatud suukaudsest annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% manustatud suukaudsest annusest).

Farmakokineetika erinevates patsiendigruppides

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased või vanemad) vabatahtlikel täheldati sildenafili kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafili ja selle aktiivse N-desmetüülmetaboliidi ligikaudu 90% võrra suurem plasmakontsentratsioon kui noorematel (18...45-aastased) tervetel vabatahtlikel. Tingituna verevalkudega seondumise ealistest iseärasustest oli vastava vaba sildenafili plasmakontsentratsiooni tõus ligikaudu 40%.

Neerupuudulikkus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel ei täheldatud sildenafili ühekordse suukaudse annuse 50 mg manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel vähenes sildenafili kliirens, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} -i keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes sama vanade normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega. Peale selle suurenesid raske neerukahjustusega isikute N-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused 200% ja 79% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (Child-Pugh' klass A ja B) vähenes sildenafili kliirens, mille tulemusena suurenes AUC (85%) ja C_{max} (47%) võrreldes sama vanade maksakahjustuseta vabatahtlikega. Peale selle suurenesid tsirroosiga isikutel N-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} -i väärtused vastavalt 154% ja 87% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Sildenafili farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli uuritud annustevahemikus 20...80 mg kolm korda ööpäevas keskmine plasmakontsentratsioon tasakaalustaadiumis 20...50% suurem võrreldes tervete vabatahtlikega. C_{min} kahekordistus võrreldes tervete vabatahtlikega. Mõlemad leiud näitavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel sildenafili väiksemat kliirensit ja/või suuremat suukaudset biosaadavust võrreldes tervete vabatahtlikega.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes osalenud patsientide farmakokineetilise profiili analüüsis on näidatud, et kehakaal ennustab hästi ravimi ekspositsiooni lastel. Sildenafili plasmakontsentratsiooni poolväärtusaja väärtused olid vahemikus 4,2...4,4 tundi kehakaalu vahemiku 10...70 kg puhul ega näidanud mingeid erinevusi, mis oleksid kliiniliselt olulised. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 20 mg sildenafili annust 49, 104 ja 165 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 10 mg sildenafili annust 24, 53 ja 85 ng/ml vastavalt 70, 20 ning 10 kg kaalunud patsientidel. T_{max} oli ligikaudu 1 tund ja peaaegu sõltumatu kehakaalust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised ohutusandmed, mis on saadud konventsionaalsetest ohutusfarmakoloogia, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse potentsiaali, reproduktsiooni toksilisuse ning arengu uuringutest, ei näita erilist ohtu inimesele.

Rottide järglastel, kes pre- ja postnataalselt said sildenafili 60 mg/kg, täheldati pesakonna suuruse vähenemist, järglaste väiksemat kehamassi 1. päeval ja 4-päevase elulemuse vähenemist eksponeerituse juures, mis oli ligikaudu 50 korda suurem kui oletatav eksponeeritus inimesel annusega 20 mg kolm korda ööpäevas. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid sellise eksponeerituse juures, mida loeti inimese maksimaalsest eksponeeritusest palju suuremaks, mis näitab selle vähest tähtsust kliinilisel kasutamisel.

Katseloomadel ei täheldatud kliinilise kasutamise suhtes võimaliku tähtsusega kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tabletisüdamik

Mikrokristalliline tselluloos (PH 102)
Kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kilekate

Hüpromelloos 6 mPas
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC Al-blisterpakendid, mis sisaldavad 90 või 300 õhukese polümeerikattega tabletti.
Ühikuannusega perforeeritud PVC Al-blisterpakend, mis sisaldab 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1134/001

EU/1/16/1134/002

EU/1/16/1134/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuli 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysildecard 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sildenafil

2. TOIMEAINE (TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg sildenafili (tsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti
300 õhukese polümeerikattega tabletti
90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EL/1/16/1134/001
EL/1/16/1134/002
EL/1/16/1134/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Mysildecard 20 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mysildecard 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sildenafil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viartis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mysildecard 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sildenafil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mysildecard ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mysildecardi võtmist
3. Kuidas Mysildecardi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mysildecardi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mysildecard ja milleks seda kasutatakse

Mysildecard sisaldab toimeainena sildenafili, mis kuulub ravimirühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteriini (PDE5) inhibiitoriteks.

Mysildecard langetab vererõhku kopsudes, laiendades seal olevaid veresooni.

Mysildecardi kasutatakse kopsuveresoonetes kõrge vererõhu raviks (kopsu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon) täiskasvanutel ning 1 kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne Mysildecardi võtmist

Mysildecardi ei tohi võtta

- kui olete toimeaine (sildenafil) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate nitraate või lämmastikoksiidi sisaldavaid ravimeid nagu amüülnitrit (“poppers”). Neid ravimeid antakse sageli rinnavalgu (või stenokardia) leevendamiseks. Mysildecard võib võimendada nende ravimite toimet üsna tugevasti. Öelge oma arstile, kui võtate ükskõik millist nendest ravimitest. Kui te ei ole kindel, küsige nõu arsti või apteekri käest.
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, sh sildenafil, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui te võtate riotsiguaati või te ei ole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.
- kui teil on hiljuti olnud insult, südameatakk või kui teil on raske maksahaigus või väga madal vererõhk (<90/50 mmHg).
- kui te võtate seennakkuste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu ketokonasool või itrakonasool või ritonaviiri sisaldavaid ravimeid (HIV puhul).
- kui teil on kunagi esinenud nägemiskaotus silmanärvi verevarustuse probleemi tõttu, mida nimetatakse mitteameritiiliseks eesmiseks isheemiliseks optiliseks neuropaatiaks (NAION).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mysildecardi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil:

- on haigus põhjustatud pigem sulustunud või kitsastest kopsuveenidest kui sulustunud või kitsastest arteritest.
- on tõsiseid probleeme südamega.
- on probleeme verd pumpavate südame kambritega.
- on kõrge vererõhk kopsude veresoontes.
- on madal vererõhk puhkeseisundis.
- on suure hulga kehavedelike kaotus (dehüdratsioon), mis võib tekkida siis, kui te higistate palju või ei joo piisavalt vedelikku. See võib juhtuda, kui olete haige ja teil esineb palavik, oksendamine või kõhulahtisus.
- on harvaesinev pärilik silmahaigus (pigmentoosne retiniit).
- on vere punaliblede anormaalsus (sirprakuline aneemia), vererakkude vähk (leukeemia), luuüdivähk (hulgimüeloom) või ükskõik milline peenise deformatsioon või haigus.
- on praegu maohaavand, veritsushaigus (nagu hemofiilia) või probleeme ninaverejooksuga.
- kui te võtate erektsioonihäirete raviks kasutatavaid ravimeid.

Meeste erektsioonihäirete ravis kasutatavate PDE5 inhibiitorite, näiteks sildenafili kasutamisel on esinenud teadmata sagedusega järgnevad nägemisega seotud kõrvalnähud: ühe või mõlema silma nägemise osaline, äkiline, ajutine või püsiv halvenemine või nägemise kaotus.

Kui te kaotate äkki nägemise või see halveneb, **lõpetage Mysildecardi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Teatatud on kestvatest ja mõnikord valulikest erektsioonidest meestel pärast sildenafili võtmist. Kui teie erektsioon kestab üle 4 tunni, **lõpetage Mysildecardi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole** (vt ka lõik 4).

Kasutamine neeru- ja maksaprobleemidega patsientidel

Kui teil esineb probleeme neerude või maksaga, peate seda oma arstile ütlema, sest võib osutuda vajalikuks teie ravimi annust kohandada.

Lapsed

Mysildecardi ei tohi anda alla 1-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Mysildecard

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mistahes muid ravimeid.

- Ravimid, mis sisaldavad nitriteid või lämmastikoksiidi allikaid, näiteks amüülnitrit („poppers“). Neid ravimeid kasutatakse sageli stenokardia või rinnavalu leevendamiseks (vt lõik 2. Mida on vaja teada enne Mysildecardi võtmist).
- Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate riotsiguaati (vt lõik 2).
- Kopsuhüpertensiooni ravimid (nt bosentaan, iloprost).
- Ravimid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim), rifampitsiini (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks), karbamasepiini, fenütoiini ja fenobarbitaali (kasutatakse muuhulgas epilepsia raviks).
- Verd vedeldavad ravimid (nt varfariin), kuigi need ei põhjustanud kõrvaltoimeid.
- Ravimid, mis sisaldavad erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini (need on antibiootikumid, mida kasutatakse teatud bakteriaalsete nakkuste raviks), sakviviiri (HIV raviks) või nefasodooni (depressiooni raviks), sest teie annus võib vajada kohandamist.
- Kõrge vererõhu või eesnäärme raviks α -adrenoblokaatoreid (nt doksasosiin), kuna nende kahe ravimi samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu languse sümptomeid (nt uimasus, peapööritus).
- Südamepuudulikkuse raviks kasutatavad sakubitriliil/valsartaani sisaldavad ravimid.

Mysildecard koos toidu ja joogiga

Te ei tohi juua greipfruudimahla Mysildecardi ravi ajal.

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Mysildecardi võib raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Mysildecardi ei tohi anda fertiilses eas naistele, kui ei kasutata sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Mysildecard eritub teie rinnapiima väga väikeses koguses, mis eeldatavalt ei ole teie lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mysildecard võib põhjustada uimasust ja nägemishäireid. Te peate olema teadlik, kuidas reageerite ravimile, enne kui hakkate autot juhtima või masinatega töötama.

Mysildecard sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Mysildecardi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanute tavaline annus on 20 mg kolm korda ööpäevas (manustatuna 6...8-tunniste intervallidega), mis võetakse koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastele ja noorukitele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus patsientidel kehakaaluga ≤ 20 kg 10 mg kolm korda ööpäevas ja patsientidele kehakaaluga > 20 kg 20 mg kolm korda ööpäevas, mis võetakse koos toiduga või ilma. Suuremaid annuseid ei tohi lastele manustada. Seda ravimit peab kasutama ainult juhul, kui on vajalik manustada 20 mg annust kolm korda ööpäevas. Teised ravimvormid võivad olla sobilikumad manustamiseks patsientidele ≤ 20 kg ja teistele noorematele patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Kui te võtate Mysildecardi rohkem, kui ette nähtud

Te ei tohi võtta rohkem ravimit, kui arst on teile määranud.

Kui võtate rohkem ravimit, kui teile on määratud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Ettenähtust suurema Mysildecardi annuse võtmine võib suurendada teadaolevate kõrvaltoimete riski.

Kui te unustate Mysildecardi võtta

Kui unustate Mysildecardi võtta, võtke annus niipea, kui see teile meenub, seejärel jätkake ravimi võtmist tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui olete unustanud tableti võtmata.

Kui te lõpetate Mysildecardi võtmise

Mysildecard-ravi äkiline lõpetamine võib põhjustada teie haigussümptomite halvenemist. Ärge lõpetage Mysildecardi võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. Teie arst võib käskida teil annust vähendada iga paari päeva tagant enne ravi täielikku lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Mysildecardi võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole, kui teil tekib mõni järgnev kõrvaltoime (vt ka lõik 2):

- kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või nägemise kaotus (esinemissagedus teadmata)
- kui teil on erektsioon, mis kestab järjest üle 4 tunni. Sildenafilivi võtmise järel on meestel täheldatud kestvaid ja mõnikord valulikke erektsioone (esinemissagedus teadmata).

Täiskasvanud

Väga sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, näopunetus, seedehäired, kõhulahtisus ja valu kätes ja jalgades.

Sageli esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: nahaalune nakkus, gripitaolised sümptomid, nina kõrvalkoobaste põletik, vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vedelikupeetus, uinumisraskused, ärevus, migreen, värisemine, torkimis- ja pakitsustunne jäsemetes, põletustunne, naha tundlikkuse vähenemine, võrkkesta verejooks, nägemishäired, nägemise ähmastumine ja valgustundlikkus, värvinägemise nõrkus, silmaärritus, verd täis valgunud silmad / punased silmad, peapööritus, bronhiit, ninaverejooks, tilkuv nina, kõha, kinnine nina, maopõletik, gastroenteriit, kõrvetised, päraaku veenikomud, kõhuvenitus gaasidest, suukuivus, juustekadu, nahapunetus, öine higistamine, lihasvalu, seljavalu ja kehatemperatuuri tõus.

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st) olid: nägemisteravuse langus, kahelinägemine, ebamugavustunne silmas, peenise veritsus, veri spermas ja/või uriinis ning meestel rinnanäärmete suurenemine.

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on samuti teatatud nahalööbest, kuulmise äkilisest halvenemisest või kuulmise kaotusest ja vererõhu langusest.

Lapsed ja noorukid

Järgmistest rasketest kõrvaltoimetest on teatatud sageli (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st): kopsupõletik, südamepuudulikkus, parema vatsakese kahjustus, südamega seotud šokk, kõrge vererõhk kopsudes, valu rinnus, minestus, hingamisteede infektsioon, bronhiit, viiruslik infektsioon kõhus ja sooltes, kuseteede infektsioonid ja hambaaugud.

Järgmisi raskeid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks ja neist on teatatud aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st): allergiline reaktsioon (nagu nahalööve, näo, huulte ja keele paistetus, vilistav hingamine, hingamis- või neelamisraskus), krambid, ebaregulaarne südamerütm, kuulmise halvenemine, hingeldus, seedetrakti põletik, hingeldus katkendliku õhuvoolu tõttu.

Väga sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st) olid: peavalu, oksendamise, neelupõletik, palavik, kõhulahtisus, gripp ja ninaverejooks.

Sageli teatatud kõrvaltoimeteks (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st) olid: iiveldus, suurenenud erektsioonid, kopsupõletik ja nohu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mysildecardi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mysildecard sisaldab

- Toimeaine on sildenafiliil. Iga tablett sisaldab 20 mg sildenafiliili (tsitraatsoolana).
- Abiained on:
Tableti sisu: mikrokristalne tselluloos (PH 102), kaltsiumvesinikfosfaat, kroskarmelloosnaatrium (vt lõik 2 „Mysildecard sisaldab naatriumi“) ja magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (6 mPas), titaandioksiid (E171) ja triatsetiin.

Kuidas Mysildecard välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid Mysildecard on valged ja ümarad. Tablettide ühele küljele on märgitud „M“ ja teisele küljele „SL“ ning selle alla „20“. Tabletid tarnitakse blisterpakendites karpides, mis sisaldavad 90, 300 ja (90 × 1) tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Substipharm
Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

UAB GL Pharma Vilnius
Tel: +370 5 261 0705

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

Aurobindo Pharma Romania SRL
Tel: 004021 361 1011

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.