

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Revatio 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' sildenafil (bhala citrate).

Eċċipjent(i) bl-effett magħruf

Kull pillola fiha wkoll 0.7 mg ta' lactose.

Għal-lista kompleta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Il-pilloli miksijin b'rita huma bojod, tondi, ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat immarkati "VLE" fuq naħa u "RVT 20" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata bhala Klassi Funzjonali II u III tal-WHO, biex itejjeb il-kapaċità għall-eżerċizzju. Intweriet effikaċja fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv.

Popolazzjoni Pedjatrika

Trattament ta' pazjenti pedjatriċi ta' età ta' bejn sena u 17-il sena bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. L-effikaċja f'termini ta' titjib tal-kapaċità ta' l-eżerċizzju jew l-emosdinamiċi tal-pulmun għet murija fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif jingħata

Trattament għandu jinbenda biss u jiġi immonitorjat minn tabib b'esperjenza fi trattament tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. F'każ ta' deterjorament kliniku minkejja trattament b'Revatio, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi.

Pożoloġija

Użu fl-adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 20 mg tlett darbiet kuljum (TID). It-tobba għandhom javżaw lill-pazjenti li jinsew jiehdu Revatio biex jiehdu doża mill-aktar fis possibli mbagħad ikomplu bid-doża normali. Pazjenti m'għandhomx jiehdu doża doppja biex ipattu għad-doża nieqsa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika (Età ta' bejn sena u 17-il sena)

F'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' bejn sena u 17-il sena, id-doża rakkomandata f'pazjenti li jiżnu ≤ 20 kg hija ta' 10 mg tlett darbiet kuljum u f'pazjenti li jiżnu > 20 kg id-doża rakkomandata hija ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Doża aktar għoljin mhumiex rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Il-pillola ta' 20mg m'għandix tintuża f'każijiet fejn 10mg TID għandhom jiġu amministrati f'pazjenti iżgħar. Forom farmaċewtiċi oħra huma disponibbli bix jingħataw lill-pazjenti li jiżnu ≤ 20 kg u pazjenti oħra li huma iżgħar u li mhumiex kapaċi jibilghu pilloli.

Użu f'pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali oħra

B'mod ġenerali, kull aġġustament fid-doża għandu jiġi amministrat biss wara valutazzjoni attenta tar-riskju-benefiċċju. Aġġustament ta' tnaqqis għal 20mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat meta sildenafil jingħata lill-pazjenti li qed jiehdu inibituri ta' CYP3A4, bħal erythromycin jew saquinavir. Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20mg darba kuljum hija rakkomandata f'każijiet ta' amministrazzjoni flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 aktar b'saħħithom bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone. Għall-użu ta' sildenafil ma l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4, ara sezzjoni 4.3. Jista' jkun hemm il-hteġa ta' aġġustamenti fid-doża ta' sildenafil meta dan ikun amministrat flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Użu fl-anzjani (≥ 65 sena)

Aġġustamenti fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti anzjani. L-effikaċja klinika, imkejla b'mixja ta' 6 minuti tista' tkun inqas f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment renali, inkluż indeboliment renali ta' natura gravi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju-benefiċċju imma biss jekk it-terapija ma tkunx ġiet ittollerata sew.

Indeboliment epatiku

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment epatiku (Child-Pugh klassi A u B). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju benefiċċju, iżda biss jekk it-terapija ma tkunx ġiet ittollerata sew.

Revatio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ta' natura gravi (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika (fal li għandhom inqas minn sena u trabi tat-twelid)

Lil hinn mill-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, sildenafil m'għandux jintuża fi trabi tat-twelid li jkollhom pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-trabi tat-twelid minhabba li r-riskji jgħlbu l-benefiċċji (ara sezzjoni 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Revatio għal kundizzjonijiet oħra fi tfal ta' anqas minn sena għadha ma ġietx stabbilita. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Twaqqif tat-trattament

Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-twaqqif f'daqqa ta' Revatio m'huwiex assoċjat ma' aggravar rebound tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. Madankollu, biex tiġi evitata l-okkorrenza li tista' sseħħ ta' deterjorament kliniku f'daqqa waqt il-waqfien tat-trattament, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis bil-mod il-mod. Huwa rrakomandat monitoraġġ intensiv waqt il-perijodu ta' twaqqif.

Metodu ta' kif jingħata

Revatio huwa għal użu orali biss. Il-pilloli għandhom jittieħdu bejn wieħed u ieħor minn 6 sa 8 sigħat il-bogħod minn xulxin ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti mniżżla f'sezzjoni 6.1.

Amministrazzjoni flimkien ma' donaturi ta' nitric oxide (bħal amyl nitrate) jew nitrati ta' kull għamla, minhabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontra-indikat għax hemm il-possibbiltà li dan iwassal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5).

Kumbinazzjoni ma' l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li tilfu l-vista f'għajn waħda minhabba newropatija anterjuri iskimika, mhux arterika ta' l-għajn (NAION), sew jekk dan l-episodju ġara wara espożizzjoni għal inibitur ta' PDE5 kif ukoll jekk le (ara sezzjoni 4.4).

Is-sigurtà ta' sildenafil ma' gietx studjata f'dawn is-sotto gruppi ta' pazjenti li ġejjin, u għalhekk l-użu tiegħu huwa kontraindikatur f'pazjenti li għandhom:

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta' puplesija jew infart mijokardijaku,

Pressjoni baxxa hafna u severa fil-bidu (pressjoni ta' < 90/50 mmHg).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja ta' Revatio ma' gietx stabbilita f'pazjenti bi pressjoni għolja ta' natura gravi fl-arterji tal-pulmun (klassi funzjonali IV). Jekk is-sitwazzjoni klinika tiddeterjora, it-terapija li huma rakkomandati fl-istat gravi tal-marda (eż. epoprostenol) għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.2). Il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ma' gietx stabbilit f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ta' klassi funzjonali I evalwata skont il-WHO.

Saru studji b'sildenafil fuq forom ta' pressjoni għolja arterjali fil-pulmun relatati ma' forom ta' PAH assoċjati ma' mard tat-tessut konnettiv primarju (idjopatiku) jew ma' mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' sildenafil f'forom oħra ta' PAH mhux rakkomandat.

Fl-istudju pedjatriku ta' estensjoni fit-tul, kienet osservata żieda fl-imwiet ta' pazjenti amministrati dożi aktar għoljin minn daww rakkomandati. Għalhekk dożi aktar għoljin minn daww rakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriki b'PAH (ara wkoll Sezzjoni 4.2 u 5.1).

Retinitis pigmentosa

Is-sigurtà ta' sildenafil ma' gietx studjata f'pazjenti b'mard magħruf diġenerattiv u ereditarju tar-retina bħal *retinitis pigmentosa* (minoranza ta' dawn il-pazjenti għandhom mard ġenetiku ta' phosphodiesterases retinali) u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott mediċinali m'huwx rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b'kawtela jekk il-pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati hażin bl-effetti vażodilatatorji hfief għal moderati ta' sildenafil, per-eżempju pazjenti bi pressjoni baxxa, pazjenti b'nuqqas ta' likwidi, pazjenti b'imblukkar gravi tal-ventrikola tax-xellug jew bis-sistema awtonomika li ma tkunx qed taħdem sew (ara sezzjoni 4.4).

Fatturi ta' riskju kardjovaskulari

F'esperjenza ta' wara tqegħid fis-suq ta' sildenafil għal disturbi fl-erezzjoni maskili, ġew rapportati każi kardjovaskulari serji marbuta ma' l-użu fl-istess waqt ta' sildenafil, fosthom infart mijokardijaku, angina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, aritmja ventrikulari, emorragija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti, iżda mhux kollha, kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari minn qabel. Ħafna każi ġew rapportati li ġraw matul jew ftit wara rapport sesswali u ftit ġew rapportati li ġraw wara l-użu ta' REVATIO mingħajr attività sesswali. Mhux possibbli jiġi determinat jekk dawn il-każi humiex relatati direttament ma' dawn il-fatturi jew ma' fatturi oħra.

Prijapizmu

Sildenafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrosi fil-korpus kavernozum jew il-marda ta' *Peyronie*), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jagħmluhom predisposti għal priapizmu (bħal anemija *tas-sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Erezzjonijiet fit-tul u prijapiżmu ġew irrappurtati b' sildenafilil f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-każ ta' erezzjoni li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, il-pazjent għandu jfittex għajjnuna medika immedjatament. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ikkurat immedjatament, tista' tirriżulta hsara fit-tessut tal-pene u telf permanenti fil-potenza (ara sezzjoni 4.8).

Kriżi vaso-okklusiva f'pazjenti b'anemija tas-sickle cell

Sildenafilil m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun konsegwenza tal-anemija tas-sickle cell. Fi studju kliniku, rapporti ta' avvenimenti ta' kriżijiet vaso-okklusivi fejn kien meħtieġ dhul fl-isptar kienu aktar komuni f'pazjenti li qed jirċievu Revatio meta mqabbla ma' dawk li qed jirċievu l-plaċebo. Dan irriżulta fi twaqqif qabel il-waqt ta' dan l-istudju.

Avvenimenti viżwali

Każijiet ta' difetti fil-vista ġew irrappurtati b'mod spontanju b'konnessjoni ma' kura b' sildenafilil u inibituri oħrajn ta' PDE5. Każijiet ta' newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajnejn, kundizzjoni rari, ġew irrappurtati b'mod spontanju fi studju osservazzjonali b'konnessjoni ma' kura b' sildenafilil u inibituri oħrajn ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li f'każ li f'daqqa waħda jiżviluppa difett fil-vista, dawn għandhom jieqfu jiehdu Revatio immedjatament u terapija alternattiva għandha tkun ikkunsidrata (ara sezzjoni 4.3).

Alpha blockers

Hija rakkomandata kawtela meta sildenafilil jingħata lil pazjenti li qed jieħdu xi alpha blocker minhabba li ko-amministrazzjoni tista' twassal għal pressjoni baxxa sintomatika f'individwi suxxettibbli (ara sezzjoni 4.5). Biex jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa posturali, pazjenti għandhom ikunu emodinamikament stabbli fuq kura ta' alpha blockers qabel ma jinbeda t-trattament b' sildenafilil. Barra minn hekk, tobbja għandhom jgħarrfu lill-pazjenti tagħhom fuq il-passi li jridu jieħdu f'każ li jkollhom sintomi ta' pressjoni baxxa posturali.

Mard ta' fsada

Studji bi plejtlits umani jindikaw li sildenafilil isahhaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta' sodium nitroprusside *in vitro*. M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' l-amministrazzjoni ta' sildenafilil f'pazjenti b'mard ta' fsada (tnixxija tad-demem) jew ulċera attiva fl-istonku. Għalhekk sildenafilil għandu jiġi amministrat biss lil dawn il-pazjenti wara eżami bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Antagonisti għall-vitamina K

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun, jista' jkun hemm potenzjal għal żieda fir-riskju ta' emorragija meta sildenafilil jinbeda f'pazjenti li diġà qed jużaw antagonista għall-vitamina K, b'mod partikolari f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun sekondarja għall-mard tat-tessut konnettiv.

Mard tal-imblukkar tal-vini

L-ebda dejta m'hija disponibbli b' sildenafilil f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-imblukkar tal-vini tal-pulmun. Madankollu, każijiet ta' edema pulmonarja li tista' tkun fatali ġew rapportati b'vażodilataturi (l-iktar prostacyclin) meta ntużaw f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edema fil-pulmun meta sildenafilil jiġi amministrat lil pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun, il-possibilita ta' mard assoċjat ta' imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Lactose monohydrate huwa preżenti fil-kisja tal-pillola. Din il-medicina ma għandhiex tingħata lil pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza fil-lactase totali jew li għandhom problemi fl-assorbiment ta' glucose-galactose.

Revatio 20 mg pilloli miksija b'rita fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola. Pazjenti fuq dieta b'tehid ta' ammont baxx ta' sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott medicinali hu essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

L-użu ta' sildenafil ma' bosentan

L-effikaċja ta' sildenafil f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan għada ma gietx murija b'mod konklussiv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

L-użu fl-istess hin ma' inibituri oħrajn ta' PDE5

Is-sigurtà u effiċjenza tal-użu ta' sildenafil ma' inibituri oħrajn ta' PDE5, inkluż Viagra, f'pazjenti b'PAH ma għewx studjati u għalhekk l-użu ta' dan it-taħlit mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sildenafil

Studji in vitro

Il-metaboliżmu ta' sildenafil iseħħ l-aktar permezz ta' l-iżoformi ta' ċitokromju P450 (CYP) 3A4 (rotta ewlenija) u 2C9 (rotta minuri). Għalhekk, l-inibituri ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jnaqqsu it-tnehhija ta' sildenafil u l-indutturi ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu iżidu t-tnehhija ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3.

Studji in vivo

Amministrazzjoni ta' sildenafil mill-ħalq flimkien ma' epoprostenol mill-vina ġie valutat (ara sezzjoni 4.8 u 5.1).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil amministrat flimkien ma' trattamenti oħra għall-pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (eż. ambrisentan, iloprost) ma gietx studjata fi studji kliniċi kkontrollati. Fil-każ ta' amministrazzjoni fl-istess hin, hija rrakkomandata l-kawtela.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sildenafil meta amministrat ma' inibituri ta' PDE5 ma gietx studjata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn tagħrif ta' prova klinika fuq il-pressjoni għolja arterjali fil-pulmun indikat tnaqqis fit-tnehhija ta' sildenafil u/jew żieda fil-biodisponibilità orali meta jiġu ko-amministrati ma' substrat ta' CYP3A4 u meta jiġu kkombinati substrati ta' CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-uniċi fatturi b'impatt ta' sinifikat statistiku fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun. L-espożizzjoni għal sildenafil f'pazjenti fuq substrati ta' CYP3A4 u substrati ta' CYP3A4 flimkien ma' beta-blockers kienet ta' 43 % u 66 % oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet oghla fuq doża ta' 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' espożizzjoni ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Din il-medda ta' koncentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta' sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (hlief ma' l-aktar inibituri qawwija ta' CYP3A4 eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

Indutturi ta' CYP3A4 dehru li għandhom impatt sostanzjali fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun, u dan ġie kkonfermat fi studju *in vivo* ta' l-interazzjoni ma' l-induttur ta' CYP3A4 bosentan.

L-għoti fl-istess hin ta' bosentan (induttur moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u possibbilment ta' CYP2C19) 125 mg darbtejn kuljum ma' sildenafil 80 mg tlett darbiet kuljum (fi stat fiss) mogħtija flimkien għal 6 ijiem f'voluntiera b'saħħithom irriżulta fi tnaqqis ta' 63 % fl-AUC ta' sildenafil. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta b'sildenafil minn pazjenti adulti b'PAH fi provi kliniċi li kienu jinkludu studju ta' 12-il ġimgħa biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil 20 mg orali tliet darbiet kuljum meta miżjud ma' doża stabbli ta' bosentan (62.5 mg – 125 mg darbtejn kuljum), indikat tnaqqis fl-esponiment għal sildenafil meta mogħti flimkien ma' bosentan, bħal dak osservat f'voluntiera b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-effikaċja ta' sildenafil għandha tkun immonitorjata mill-qrib f'pazjenti li qed jużaw indutturi qawwijin ta' CYP3A4 fl-istess hin, bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort u rifampicin.

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti hafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma' sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f'żieda ta' 300 % (4 darbjet) fis- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 1000 % (11-il darba) fl-AUC tal-plażma ta' sildenafil. F'24 siegħa, l-livelli tal-plażma ta' sildenafil kienu għadhom bejn wiehed u iehor 200 ng/ml, imqabblin ma' bejn wiehed u iehor 5 ng/ml meta sildenafil inġhata waħdu. Dan huwa konsistenti ma' l-effetti sinifikanti ta' ritonavir fuq varjeta wiesgħa ta' sustrati ta' P450. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' ritonavir. Bażata fuq dawn ir-riżultati farmakokinetiċi il-ko-amministrazzjoni ta' sildenafil ma' ritonavir hija kontra-indikata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease saquinavir, inibitur ta' CYP3A4, fi stat fiss (1200 mg tlett darbjet kuljum) ma' sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f'żieda ta' 140 % fis- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 210 % fl-AUC ta' sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-doża, ara sezzjoni 4.2.

Meta doża waħda ta' 100 mg sildenafil ġiet amministrata ma' erythromycin, inibitur moderat ta' CYP3A4 fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum għal 5 jiem), kien hemm żieda ta' 182 % fis-*systemic exposure* (AUC) ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-doża, ara sezzjoni 4.2. F'voluntiera rġiel b'saħħithom, ma kienx hemm evidenza ta' xi effett ta' azithromycin (500 mg kuljum għal 3 jiem) fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni fissa ta' l-AUC, C_{max} u t_{max} , jew il-*half life* ta' wara ta' sildenafil jew il-metabolu prinċipali tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża. Cimetidine (800 mg), inibitur ta' ċitokromju P450 u inibitur ta' CYP3A4 mhux speċifiku, wassal għal żieda ta' 56 % fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' sildenafil meta ko-amministrat ma' sildenafil (50 mg) fuq voluntiera b'saħħithom. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża.

Huwa mistenni li l-aktar inibituri qawwijin ta' CYP3A4, bħal ketoconazole u itraconazole jagħtu effetti simili għal dawk ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.3). Inibituri ta' CYP3A4 bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone huma mistennija li jkollhom effetti medju, bejn dak ta' ritonavir u inibituri ta' CYP3A4 bħal Saquinavir jew erythromycin, hija assunta żieda fl-espożizzjoni ta' seba' darbjet iktar. Għalhekk huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża meta jintużaw inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuggerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta' beta blockers f'kombinazzjoni ma' sustrati ta' CYP3A4 tista' tirriżulta f'żieda addizzjonali fl-espożizzjoni ta' sildenafil meta mqabbla ma' amministrazzjoni ta' sustrati ta' CYP3A4 waħidhom.

Il-meraġ tal-grejpfrut huwa inibitur dgħajjef tal-metaboliżmu ta' CYP3A4 li jseħħ fis-superfiċje ta' ġewwa tal-musrana u jista' jwassal għal żidiet modesti fil-livelli tal-plażma ta' sildenafil. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża imma l-użu ta' sildenafil flimkien mal-meraġ tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat.

Doża waħda ta' medicina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponibilità ta' sildenafil

L-għoti fl-istess hin ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg) m'affettwax il-farmakokinetiċi ta' sildenafil.

Nicorandil huwa ibridu ta' attivatur tal-potassium channels u nitrate. Minhabba il-komponent ta' nitrate, hemm potenzjal ta' interazzjoni serja ma' sildenafil (ara sezzjoni 4.3).

Effetti ta' sildenafil fuq prodotti mediċinali oħra

Studji in vitro

Sildenafil huwa inibitur dgħajef ta' ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

M'hemmx informazzjoni dwar l-interazzjoni bejn sildenafil u inibituri ta' phosphodiesterase mhux speċifiċi bħal theophylline jew dipyridamole.

Studji in vivo

Ma ntwerewx interazzjonijiet sinifikanti meta sildenafil (50 mg) kien ko-amministrat ma' tolbutamide (250 mg) jew ma' warfarin (40 mg), fejn it-tnejn li huma jiġu metabolizzati minn CYP2C9.

Sildenafil ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni għal atorvastatin (żieda fl-AUC ta' 11 %), li jissuġġerixxi li sildenafil ma fihx effetti klinikament rilevanti fuq CYP3A4.

L-ebda interazzjonijiet ma' ġew osservati bejn sildenafil (doża waħda ta' 100 mg) u acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) ma saħħaħx iż-żieda fil-hin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicylic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ma saħħaħx l-effetti ipotensivi ta' l-alkoħol f'voluntiera b'saħħithom b'medja ta' l-oġhla livelli ta' alkoħol fid-demm ta' 80 mg/dl.

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom sildenafil b'ammont stabbli (80 mg tlett darbjet kuljum) irriżulta f'żieda ta' 50 % fl-AUC ta' bosentan (125 mg darbtejn kuljum). Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studju ta' pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan fl-isfond (62.5 mg – 125 mg darbtejn kuljum) indikat żieda fl-AUC ta' bosentan (20% (95% CI: 9.8 - 30.8) meta mogħti flimkien ma' sildenafil fl-istat fiss (20 mg tliet darbjet kuljum) ta' qawwa iżgħar milli minn dik li dehret f'voluntiera b'saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbjet kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju speċifiku fuq l-interazzjonijiet, fejn sildenafil (100 mg) ingħata ma' amoldipine f'pazjenti bi pressjoni għolja, kien hemm tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni supine systolic tad-demm ta' 8 mmHg. It-tnaqqis addizzjonali korrespondenti ma' pressjoni għolja supine diastolic kienet ta' 7 mmHg. Dan it-tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demm kien ta' daqs simili għal dak li deher meta sildenafil ġie amministrat waħdu lil volunteera f'saħħithom.

Fi tlett studji speċifiċi fuq interazzjonijiet bejn droga u droga, l-alpha blocker doxazosin (4 mg u 8 mg) u sildenafil (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi iperplazja beninn tal-prostata (BPH) stabilizzati b'kura b'doxazosin. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' l-istudju, ġie osservat tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni *supine systolic* u l-pressjoni *diastolic* ta' 7/7 mmHg, 9/5 mmHg u 8/4 mmHg, rispettivament, u tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni tad-demm bil-wieqfa ta' 6/6 mmHg, 11/4 mmHg u 4/5 mmHg rispettivament. Meta sildenafil u doxazosin ġew amministrati flimkien lil pazjenti stabilizzati fuq doxazosin, kien hemm rapporti mhux frekwenti ta' pazjenti li esperjenzaw sintomi ta' pressjoni baxxa minħabba l-pożizzjoni. Dawn ir-rapporti jinkludu sensazzjoni ta' sturdament qawwi u ta' sturdament hafif, imma mhux sinkope. Għoti fl-istess hin ta' sildenafil lil pazjenti li qed jieħdu terapija ta' alpha-blockers jista' jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni f'persuni suxxettibbli (ara sezzjoni 4.4).

Sildenafil (100 mg) ma affettwax il-farmakokinetiċi fi stat fiss ta' l-inibitur ta' HIV protease, saquinavir, li huwa sustrat/inibitur ta' CYP3A4.

Konsistenti ma' l-effetti magħrufa tiegħu fuq il-pathway nitric oxide / cGMP (ara sezzjoni 5.1), sildenafil intwera li jsaħħaħ l-effetti ipotensivi tan-nitrati, u għalhekk il-ko-amministrazzjoni tiegħu ma' donaturi ta' nitric oxide jew nitrati f'xi forma oħra hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).

Riociguat

Studji qabel l-użu kliniku wrew żieda fl-effett li titbaxxa l-pjessjoni sistemika tad-demm meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, ġie muri li riociguat jżid l-effetti ipotensivi tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taht studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-tehid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-tehid fl-istess hin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Sildenafil ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli tal-plażma ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg).

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pjessjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikament akbar fil-pjessjoni tad-demm meta mqabbel mal-ġhoti ta' sacubitril/valsartan waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta sildenafil jinbeda f'pazjenti ttrattati b'sacubitril/valsartan.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal u kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba nuqqas ta' informazzjoni tal-effetti ta' Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhux rakkomandat fin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal sakemm ma jintużaw ukoll miżuri xierqa ta' kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif fuq l-użu ta' sildenafil f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu. Studji fl-annimali wrew tossiċità fir-rigward ta' l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba in-nuqqas ta' tagħrif, Revatio m'għandux jintuża f'nisa tqal sakemm dan ma jkunx assolutament neċessarju.

Treddigh

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa li kienu qed ireddgħu. Tagħrif minn mara waħda li kienet qed tredda jindika li sildenafil u l-metabolit attiv tiegħu N-desmethylsildenafil jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna. M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta' twelid li qegħdin jiġu mreddgħin, iżda l-ammonti iġġestiti mhumiex mistennija li jikkawżaw xi effetti avversi. Il-preskriventi għandhom jivvalutaw b'attenzjoni il-ħtieġa klinika tal-omm għal sildenafil u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq il-wild li qiegħed jiġi mreda'.

Fertilità

Informazzjoni mhux klinika bbażata fuq studji konvenzjonali ta' fertilità wriet li ma hemm l-edba periklu speċjali għal bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Revatio għandu influwenza moderata fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

Minhabba li ġew rappurtati sturdament u viżjoni mibdula fi provi kliniċi b'sildenafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreaġixxu għal Revatio, qabel ma jsuqu jew jużaw xi magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi placebo ta' kif jahdem Revatio fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 207 pazjent ġew trattati b'mod każwali b'doži ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID ta' Revatio u 70 pazjent ingħataw il-placebo b'mod każwali. It-tul tat-trattament kien ta' 12-il ġimgha. Il-frekwenza totali tat-twaqqif ta' sildenafil f'pazjenti trattati b'doži ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID kienet 2.9 %, 3.0 % u 8.5 % rispettivament, meta mqabbla ma' 2.9 % tal-placebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju piviali, 259 daħlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Doži sa 80 mg tlett darbiet kuljum (4 darbiet id-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum) ġew amministrati u wara 3 snin, 87% minn 183 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fi studju piviali kkontrollat bi placebo fuq Revatio bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti ġol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 134 pazjent ġew trattati b'Revatio (f'tirazzjoni fissa minn 20 mg għal 40 mg u mbagħad 80 mg, tlett darbiet kuljum, skont kif ikun ittollerat) u epoprostenol, u 131 pazjent ġew trattati bi placebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta' 16-il ġimgha. Il-frekwenza totali ta' waqfien f'pazjenti trattati b'sildenafil/epoprostenol minhabba effetti avversi kienet ta' 5.2 % meta mqabbla ma' 10.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Rapporti ġodda ta' reazzjonijiet avversi, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta' sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, kongestjoni fl-imnieher, għaraq bil-lejl, uġigh fid-dahar u nixfa fil-ħalq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġigh ta' ras, fwawar, uġigh fl-estremijiet u edema ġew innutati fi frekwenza oġhla f'pazjenti ttrattati b'sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Doži sa 80 mg TID ġew amministrati u wara 3 snin, 68% minn 133 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fiż-żewġ studji ikkontrollati bi placebo effetti negattivi kienu ġeneralment ta' serjetà hafifa għal moderata. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati (iktar jew daqs 10 %) b'Revatio meta mqabbel mal-placebo kienu uġigh ta' ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġigh fl-estremijiet.

Fi studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' livelli ta' doži differenti ta' sildenafil, id-data dwar is-sigurtà għal sildenafil 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u għal sildenafil 80 mg TID (4 darbiet id-doża rakkomandata), kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' sildenafil fi studji preċedenti dwar PAH fl-adulti.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġraw f' > 1 % tal-pazjenti ttrattati b'Revatio u li kienu iktar frekwenti (> 1 % differenza) b'Revatio fl-istudju piviali jew fis-sett ta' taġhrif ikkombinat ta' Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi placebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f'doži ta' 20, 40 jew 80 mg TID huma mniżżla f'Tabella 1 hawn taht f'sezzjonijiet ta' frekwenza (komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $\leq 1/100$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà ta' tagħhom.

Rapporti minn esperjenzi wara t-tqegħid fuq is-suq huma mniżżlin f'ittri korsivi.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn studji ta' sildenafil ikkontrollati bi placebo f'PAH u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Infazzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni	cellulite, influwenza, bronkite, sinusite, rinite, gastroenterite

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni	anemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni Komuni	ritenzjoni tal-likwidi
Disturbi psikjatriċi Komuni	insomnja, ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni ħafna Komuni	uġiġħ ta' ras emikranja, roġħda, parasiteżija, sensazzjoni ta' ħruq, ipoesteżja
Disturbi fl-ġħajnejn Komuni	emorroġija retinali tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sjanopsja, irritazzjoni fl-ġħajnejn, iperimija fl-ġħajnejn
Mhux komuni	tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-ġħajn
Mhux magħruf	<i>Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-ġħajn (NAION)*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina*, difett fil-kamp visiv*</i>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni	vertigo
Mhux magħrufa	<i>telf ta' smiġħ f'daqqa</i>
Disturbi vaskulari Komuni ħafna Mhux magħrufa	fwawar pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni	epistassi, sogħla, kongestjoni fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna Komuni	dijarea, dispepsja gastrite, marda tal-gastrooesophageal reflux, murliti, nefha fl-istonku, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda Komuni	alopeċja, eritema, ġħaraq bil-lejl
Mhux magħruf	<i>raxx</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue Komuni ħafna Komuni	uġiġħ fl-estremitàjiet mijaġġja, uġiġħ fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni	ematurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni	emorraġija fil-pene, ematospermia, gynaecomastia
Mhux magħrufa	<i>prijapiżmu, žieda fl-erezzjonijiet</i>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni	deni

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati minn pazjenti li kienu qed jiehdu sildenafil għat-trattament ta' disturbi fl-erezzjoni fl-irġiel (MED).

Popolazzjoni Pedjatrika

Fi studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo ta' Revatio f'pazjenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 174 pazjent kienu ttrattati tlett darbiet kuljum b'doża baxxa (10 mg f'pazjenti ta' > 20 kg; l-ebda pazjent ta' ≤ 20 kg ma ġie mogħti d-doża baxxa), jew

b'doża medja (10 mg f'pazjenti ta' \geq 8-20 kg; 20 mg f'pazjenti ta' \geq 20-45 kg; 40 mg f'pazjenti ta' $>$ 45 kg) jew b'doża għolja (20 mg f'pazjenti ta' \geq 8-20 kg; 40 mg f'pazjenti ta' \geq 20-45 kg; 80 mg f'pazjenti ta' $>$ 45 kg) ta' Revatio filwaqt li 60 pazjent kienu ttrattati bil-plaċebo.

Il-profil tar-reazzjonijiet avversi f'dan l-istudju pedjatriku kien ġeneralment konsistenti ma dak fl-adulti (ara t-tabella hawn fuq). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li sehhew (bi frekwenza ta' \geq 1%) f'pazjenti li kienu qed jiehdu Revatio (doži kkombinati) u bi frekwenza $>$ 1 % meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jiehdu plaċebo kienu deni, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (kull waħda 11.5%), rimettar (10.9%), žieda fl-erezzjonijiet (inkluż erezzjonijiet spontanji tal-pene f'pazjenti rġiel) (9.0%), dardir, bronkite (kull waħda 4.6%), farinġite (4.0%), imhat (3.4%), u pneumonja, rinite (kull waħda 2.9%).

Mill-234 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 suġġett ġew irreġistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu qed jirċievu terapija attiva b'sildenafil komplew fuq l-istess kors ta' trattament, filwaqt li daww fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir ġew assenjati mill-ġdid għal trattament b'sildenafil b'mod każwali.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati tul l-istudji li damu żmien qasir u daww fit-tul kienu ġeneralment simili għal daww osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rrapurtati f' $>$ 10% tal-229 suġġett trattati b'sildenafil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġiġh ta' ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), farinġite (18%), deni (17%), dijarea (15%), u influwenza, epistassi (12% kull wiehed). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew ikkunsidrati li kienu minn ħfief sa moderati fis-severità.

Avvenimenti avversi serji kienu rrapurtati f'94 (41%) suġġett minn 229 suġġett li qed jirċievu sildenafil. Mill-erbġha u disġhin suġġett li rrapurtaw avveniment avvers serju, 14/55 (25.5%) suġġett kienu fil-grupp tad-doża baxxa, 35/74 (47.3%) kienu fil-grupp tad-doża medja, u 45/100 (45%) kienu fil-grupp tad-doża għolja. L-aktar avvenimenti avversi serji komuni li sehhew bi frekwenza ta' \geq 1 % f'pazjenti li qed jirċievu sildenafil (doži kkombinati) kienu pneumonja (7.4%), insuffiċjenza kardijaka, pressjoni għolja fil-pulmun (5.2% f'kull wiehed), infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (3.1% f'kull wiehed), insuffiċjenza ventrikulari fin-naħa tal-lemin, gastroenterite (2.6% f'kull wiehed), hass hażin, bronkite, bronko-pneumonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wiehed), uġiġh fis-sider, thassir tas-sniem (1.7% f'kull wiehed), u xokk kardjoġeniku, gastroenterite virali, infezzjoni fit-tratt urinarju (1.3% f'kull wiehed).

Kien ikkunsidrat li l-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu relatati mat-trattament, enterokolite, konvulżjoni, ipersensittività, stridor, nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, truxija newrosensorja u aritmija ventrikulari.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji ta' voluntiera b'doża waħda, ta' doži sa 800 mg, reazzjonijiet avversi kienu simili għal daww li ġraw b'doži iżgħar, iżda r-rati ta' incidenza u s-severità ždieđu. Doži singli ta' 200 mg iriżultaw f'żieda fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi (uġiġh ta' ras, ħmura, sturdament, dispepsja, kongestjoni nażali, u vista mibdula).

F'każi ta' doża eċċessiva, miżuri normali ta' support għandhom jingħataw kif meħtieġ. Dijalizi tal-kliwi mhux mistennija li thaffef il-tneħħija għax sildenafil huwa marbut b'mod qawwi ma' proteini tal-plażma u mhux eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, Pilloli użati għal problema ta' l-erezzjoni tal-pene. Kodiċi ATC: G04B E03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sildenafil huwa inibitur potenti u selettiv ta' *cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5)*, l-enzima li hija responsabli għad-degradazzjoni ta' cGMP. Apparti l-preżenza ta' din l-enzima fil-corpus cavernosum tal-pene, PDE5 huwa preżenti wkoll fil-vaskolatura tal-pulmun. Sildenafil, għalhekk, iżid cGMP fiċ-ċelloli lixxi tal-muskoli vaskulari pulmonari li jsaħħaħ l-effett rilassanti. F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun dan jista' jwassal għal vażodilatazzjoni tas-sodda vaskulari u, fuq skala iżgħar, vażodilatazzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li sildenafil huwa selettiv għal PDE5. L-effett tiegħu huwa iżjed potenti fuq PDE5 minn phosphodiesterases magħrufa oħra. Hemm selettività ta' 10-darbiet fuq PDE6 li huwa involut fil- *phototransduction pathway* fir-retina. Hemm selettività ta' 80-darba fuq PDE1, u aktar minn 700-darba fuq PDE2, 3,4,7,8,9,10 u 11. B'mod partikulari, sildenafil għandu selettività ta' aktar minn 4,000-darba għal PDE5 fuq PDE3, is-*cAMP –specific phosphodiesterase isoform* involut fil-kontroll tal-kontrattilità tal-qalb.

Sildenafil jikkaguna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demem sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f'effetti kliniċi. Wara dozi kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja sistemika il-bidla medja mil-linja bażi fil-pressjoni sistolika u dijastolika naqset b'9.4 mmHg u 9.1 mmHg rispettivament. Wara dozi kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, deheru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem (tnaqqis fil-pressjoni kemm dik sistolika kif ukoll dik dijastolika ta' 2 mmHg). Fid-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum ma deher l-ebda tnaqqis fil-pressjoni sistolika jew dijastolika.

Dozi orali singoli ta' sildenafil sa 100 mg f'voluntiera b'saħħithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara dozi kroniċi ta' 80 mg, tlett darbiet kuljum f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma gie rrapportat.

Fi studju ta' l-effetti imodinamiċi ta' doża waħda orali ta' 100 mg sildenafil f'14-il pazjent b'mard sever ta' l-arterji tal-qalb (CAD) (> 70 % stenożi f'ta mill-anqas arterja waħda tal-qalb), il-pressjoni medja tad-demem sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b'7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressjoni medja tad-demem sistolika tal-pulmun naqset b'9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demem fl-arterji stenożati tal-qalb.

Instabu differenzi ħfief u temporanji ta' diskriminazzjoni tal-kulur (blu / aħdar) f'xi pazjenti li wżaw il-Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, siegħa wara li ħadu doża ta' 100 mg, u ebda effett ma deher saġhtejn wara d-doża. Il-mekkaniżmu maħsub għal din il-bidla fid-diskriminazzjoni tal-kulur jinvolvi l-inibizzjoni ta' PDE6, li huwa involut fil-*phototransduction cascade* tar-retina. Sildenafil m'għandux effett fuq kemm tkun akuta l-vista jew fuq is-sensittività tal-kuntrast. Fi studju zgħir kontrollat bil-plaċebo ta' pazjenti b'degenerazzjoni makulari bikrija dokumentata relatata ma' l-età (n=9), sildenafil (doża waħda, 100 mg) ma wera ebda tiddil sinifikanti f'testijiet tal-vista li saru (kemm tkun akuta l-vista, *Amsler grid*, diskriminazzjoni ta' kulur ta' dwal tat-traffiku simulati, *Humphrey perimeter* u *photostress*).

Effikaċja klinika u ta' sigurtà

Effikaċja f'pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

Studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv, u PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali tal-qalb. Il-pazjenti tpoġġew b'mod każwali f'wieħed minn 4 gruppi ta' trattament;

plaċebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg jew sildenafil 80 mg, tlett darbiet kuljum. Minn 278 pazjent fuq bażi każwali, 277 pazjent irċievew ta' l-inqas doża waħda tal-mediċina li qed tiġi studjata. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet magħmula minn 68 (25 %) raġel u 209 (75 %) mara b'età medja ta' 49 sena (medda: 18-81sena) b'mixja ta' 6 minuti bhala l-linja bażi ttestjata fuq 100 u 450 metru inklużi (medja ta': 344 metru). 175 pazjent (63 %) inklużi ġew dijanjostikati bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, 84 (30 %) ġew dijanjostikati b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u 18 (7 %) il-pazjent ġew dijanjostikati b'PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali fil-qalb. Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II ta' WHO (107/277, 39 %) jew III (160/277, 58 %) b'mixja ta' 6 minuti ta' 378 metri u 326 metri rispettivament bhala l-linja bażi; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (1/277, 0.4 %) jew IV (9/277, 3 %) fil-linja bażi. Pazjenti bi frazzjoni ta' *ejection* tal-ventrikola tax-xellug <45 % jew bi frazzjoni ta' tnaqqis fil-ventrikola tax-xellug <0.2 ma ġewx studjati.

Sildenafil (jew plaċebo) ġie miżjud mat-terapija mhux ewlenija tal-pazjenti li setgħat tinkludi kumbinazzjoni ta' anti-koagulant, digoxin, calcium channel blockers, diuretics jew ossiġenu. L-użu ta' prostacyclin, prostacyclin analogues u endothelin receptor antagonists ma kienx permess bhala terapija miżjuda, u lanqas suppliment ta' arginine. Pazjenti li t-terapija b'bosentan ma ħadmitx fuqhom qabel, ġew esklużi minn dan l-istudju.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimġha 12, fil-mixja ta' 6 minuti (6MWD). Żieda fis-6MWD, li kienet statistikament sinifikanti, ġiet osservata fit-3 gruppi ta' dożi ta' sildenafil meta mqabbla ma' dawk fuq plaċebo. Iż-żidiet fis-6MWD minhabba l-plaċebo kienu ta' 45 metru ($p < 0.0001$), 46 metru ($p < 0.0001$) u 50 metru ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-effett bejn dożi differenti ta' sildenafil. Għal pazjenti b'linja bażi ta' 6MWD < 325 m, titjib fl-effikaċja ġie osservat b'dożi aktar għoljin (titjib irranġat bil-plaċebo kien ta' 58 metru, 65 metru u 87 metru għal dożi ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament).

Meta kienu analizzati mill-Klassi Funzjonali tal-WHO, zieda fis-6MWD, statistikament sinifikattiva, kienet osservata fil-grupp tad-doża ta' 20mg. Għall-klassi II u III, żidiet korretti bi plaċebo ta' 49 metru ($p = 0.0007$) u 45 metru ($p = 0.0031$) kienu rispettivament osservati.

It-titjib fis-6MWD beda jidher wara 4 ġimġhat ta' trattament u dan l-effett baqa' jidher fit-8 u fit-12-il ġimġha. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f'sottogruppi skont l-etjoloġija (primarja u PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv), klassi funzjonali tal-WHO, sess, razza, post, medja ta' PAP u PVRI.

Il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu kwalunkwe doża ta' sildenafil laħqu tnaqqis ta' sinifikat statistiku fil-pressjoni arterjali tal-pulmun medja (mPAP) u reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) meta mqabbla ma' dawk fuq plaċebo. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi plaċebo f'mPAP kien ta' -2.7 mmHg ($p=0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) u -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi plaċebo f'PVR kien ta' -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) u -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament. Il-perċentwali ta' tnaqqis fit-12-il ġimġha għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID f'PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) kien proporzjonalment ikbar mit-tnaqqis fir-reżistenza sistemika vaskolari (SVR) (7.2 %, 5.9 %, 14.4 %). L-effett ta' sildenafil fuq il-mortalità m'huwiex magħruf.

Perċentwali akbar ta' pazjenti fuq kull doża ta' sildenafil (i.e. 28 %, 36 % u 42 % tas-sugġetti li rċievew dożi ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID ta' sildenafil, rispettivament) wrew titjib ta' mill-inqas klassi funzjonali tal-WHO waħda fit-12-il ġimġha meta mqabbel mal-plaċebo (7%). Il-meded tal-fard rispettivi kienu 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) u 5.75 ($p<0.0001$).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' żmien twil fil-popolazzjoni naive

Pazjenti mdaħħla fl-istudju pivitali kienu eliġibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuha fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin, 87 % tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 207 pazjent kienu trattati b'Revatio fl-istudju pivitali, u s-stat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta'

sopravvivenza kienu 96 %, 91 % u 82 %, rispettivament. Sopravvivenza f' pazjenti tal-Klassi Funzjonali II tal-WHO fil-linja bażi fis-snin 1, 2 u 3 kienet ta' 99 %, 91 %, u 84 % rispettivament u għall pazjenti tal-Klassi Funzjonali III tal-WHO fil-linja bażi kienet 94 %, 90 %, u 81 %, rispettivament.

Effikaċja f' pazjenti adulti b' PAH (meta jintużaw f' kumbinazzjoni ma' epoprostenol)

Sar studju b' mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo fuq 267 pazjent b' PAH li kienu stabbilizzati fuq epoprostenol mogħti ġol-vini. Il-pazjenti b' PAH inkludew dawk bi pressjoni għolja primarja pulmonari u arterjali (212/267, 79 %) u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (55/267, 21 %). Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II (68/267, 26 %) jew III (175/267, 66 %) ta' WHO; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (3/267, 1 %) jew IV (16/267, 6 %) fil-linja bażi; għal xi ftit pazjenti (5/267, 2 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa. Pazjenti ngħataw placebo jew sildenafil (b' titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif itollerat) b' mod każwali f' kumbinazzjoni ma' epoprostenol mogħti ġol-vini.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimgħa 16 fid-distanza koperta f' 6 minuti bil-mixi. Kien hemm benefiċċju ta' sinjifikat statistiku f' sildenafil meta mqabbel mal-placebo. Għet osservata zieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minhabba l-placebo ta' 26 metri favur sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p=0.0009$). Għall-pazjenti b' linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' ≥ 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 38.4 metri favur is-sildenafil; għall-pazjenti b' linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' < 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 2.3 metri favur il-placebo. Għal pazjenti bi PAH primarja, l-effett tat-trattament kien ta' 31.1 metri meta mqabbel ma' 7.7 metri għal pazjenti b' PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv. Id-differenza fir-riżultati bejn dawn is-subgruppi fuq bażi każwali setgħet għet b' kumbinazzjoni minhabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta' pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta' sinjifikat statistiku meta mqabbla ma' placebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta' placebo ta' 3.9 mmHg ġie osservat favur sildenafil (95% CI: -5.7, -2.1) ($p=0.00003$). Il-punt tat-tmiem sekondarju kien meta is-sitwazzjoni klinika tmur għall-aġar kif definita bħala iż-żmien ta' l-ewwel okkorrenza b' mod każwali ta' avveniment kliniku li jmur għall-aġar (mewt, trapjant tal-pulmun, il-bidu tat-terapija bosentan, jew deterjorament kliniku li jeħtieġ bidla fit-terapija epoprostenol). Trattament b' sildenafil dewwem sinifikament iż-żmien biex is-sitwazzjoni klinika ta' PAH meta mqabbla mal-placebo ($p = 0.0074$) tmur għall-aġar. Tlieta u għoxrin sugġett fil-grupp tal-placebo (17.6%) esperjenzaw avvenimenti kliniċi li marru għall-aġar meta mqabbla mat-tmien sugġetti fil-grupp ta' sildenafil (6.0%).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' żmien twil fl-isfond tal-istudju ta' epoprostenol

Pazjenti mdaħħla fl-istudju fejn epoprostenol huwa miżjud mat-terapija kienu eliġibbli li jidhlu fi studju estiz b' tikketta miftuħa fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin 68 % tal-pazjenti, kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 134 pazjent kienu trattati b' Revatio fl-istudju tal-bidu, u l-istat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu ta' 92 %, 81 % u 74 %, rispettivament.

Effikaċja u sigurtà f' pazjenti adulti b' PAH (meta użat flimkien ma' bosentan)

Studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, *double-blind* u kkontrollat bil-placebo, twettaq f' 103 pazjenti li kienu klinikament stabbli b' PAH (WHO FC II and III) li kienu fuq terapija b' bosentan għal minimu ta' tliet xhur. Il-pazjenti b' PAH kienu jinkludu dawk b' PAH primarja, u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali għal placebo jew għal sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) bl-għoti flimkien ma' bosentan (62.5-125 mg darbtejn kuljum). Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien il-bidla mil-linja bażi f' Ġimgħa 12 fis-6MWD. Ir-riżultati jindikaw li m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja mil-linja bażi fis-6MWD osservata bejn sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) u l-placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 sa 31.12) u 14.08 m (95% CI: -1.78 sa 29.95), rispettivament).

Differenzi fis-6MWD ġew osservati bejn pazjenti b' PAH primarja u b' PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Għal individwi b' PAH primarja (67 individwu), il-bidliet medji mil-linja bażi kienu

26.39 m (95% CI: 10.70 sa 42.08) u 11.84 m (95% CI: -8.83 sa 32.52) għall-gruppi ta' sildenafil u tal-placebo, rispettivament. Madankollu, għal individwi b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (36 individwu) il-bidliet medji mil-linja bażi kienu -18.32 m (95% CI: -65.66 sa 29.02) u 17.50 m għall-gruppi ta' sildenafil u tal-placebo, rispettivament.

B'mod ġenerali, l-avvenimenti avversi kienu ġeneralment simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (sildenafil flimkien ma' bosentan vs bosentan waħdu), u konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà ta' sildenafil meta użat bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Effetti fuq il-mortalità f'adulti b'PAH

Sar studju biex jiġu investigati l-effetti ta' livelli ta' dożi differenti ta' sildenafil fuq il-mortalità f'adulti b'PAH wara l-osservazzjoni ta' riskju oġġla ta' mortalità f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jieħdu doża għolja ta' sildenafil TID, ibbażata fuq il-piż tal-ġisem, meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu doża aktar baxxa fl-estensjoni fit-tul tal-prova klinika pedjatrika (ara hawn taħt Popolazzjoni pedjatrika - *Pressjoni arterjali pulmonari għolja* - Data dwar estensjoni fit-tul).

L-istudju kien wieħed fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi gruppi paralleli fi 385 adult b'PAH. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali fil-proporzjon ta' 1:1:1 għal wieħed minn tliet gruppi ta' dożaġġi (5 mg TID (4 darbiet inqas mid-doża rakkomandata), 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u 80 mg TID (4 darbiet id-doża rakkomandata)). B'kolloxx, il-maġġoranza tal-individwi ma kinux ħadu trattament qabel ta' PAH (83.4%). Għall-biċċa l-kbira tal-individwi l-etjoloġija tal-PAH kienet idjopatika (71.7%). L-aktar Klassi Funzjonali tal-WHO komuni kienet il-Klassi III (57.7% tal-individwi). It-tliet gruppi ta' trattament kollha kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografija fil-linja bażi tal-istorja medika tas-sottogruppi għat-trattament tal-PAH u l-etjoloġija tal-PAH, kif ukoll il-kategoriji tal-Klassi Funzjonali tal-WHO.

Ir-rati tal-mortalità kienu 26.4% (n=34) għad-doża ta' 5 mg TID, 19.5% (n=25) għad-doża ta' 20 mg TID u 14.8% (n=19) bid-doża ta' 80 mg TID.

Popolazzjoni pedjatrika

Pressjoni arterjali pulmonari għolja

Total ta' 234 suġġett ta' età ta' bejn sena u 17-il sena kienu trattati fi studju b'mod każwali, *double-blind*, multi-ċentriku, ikkontrollat fl-istess hin bi grupp li ngħata l-placebo, u doži varji. Is-suġġetti (38 % rġiel u 62 % nisa) kellhom piż tal-ġisem ta' ≥ 8 kg, u kellhom pressjoni pulmonari primarja (PPH) [33%], jew PAH sekondarja għal mard tal-qalb mit-twelid [*shunts* sistemiċi-pulmonari 37 %, tiwija tal-kirurgija 30 %]. F'din il-prova, tlieta u sittin minn 234 (27 %) pazjent kellhom < 7 snin (doża baxxa ta' sildenafil = 2; doża medja = 17; doża għolja = 28; placebo = 16) u 171 minn 234 (73 %) pazjent kellhom 7 snin jew aktar (doża baxxa ta' sildenafil = 40; doża medja = 38; u doża għolja = 49; placebo = 44). Ħafna mis-suġġetti kienu ta' Klassi Funzjonali tal-WHO I (75/234, 32 %) jew II (120/234, 51 %) fuq il-linja bażi; inqas pazjenti kienu ta' Klassi III (35/234, 15%) jew IV (1/234, 0.4 %); għal xi ftit pazjenti (3/234, 1.3 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa.

Il-pazjenti kienu naïve għat-terapija speċifika għal PAH. L-użu ta' prostacyclin, analogi ta' prostacyclin u antagonisti tar-riċettur ta' endothelin ma kienx permess waqt l-istudju, kif ukoll l-użu ta' supplimenti ta' arginine, nitrates, alpha-blockers u inibituri b'saħħithom ta' CYP450 3A4.

L-għan primarju ta' dan l-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' trattament kroniku fuq tul ta' 16-il ġimġha b'sildenafil li jittieħed b'mod orali f'suġġetti pedjatriċi sabiex ittejjeb il-kapaċità għall-eżerċizzju hekk kif huwa mkejjejjel mit-Test tal-Eżerċizzju Kardjopulmonari (CPET) f'suġġetti li żviluppaw biżżejjed biex jagħmlu dan it-test (n = 115). Il-punti tat-tmim sekondarji kienu jinkludu monitoraġġ tal-parametri emodinamiċi, evalwazzjoni tas-sintomi, klassi funzjonali tal-WHO, bidla fit-trattament sekondarju, u miżuri sabiex tittejjel il-kwalità tal-ħajja.

Is-suġġetti kienu mqassmin f'wieħed mit-tliet gruppi trattati b'sildenafil, ta' doża baxxa (10 mg), doża medja (10-40 mg) jew doża għolja (20-80 mg) ta' Revatio li jingħata tliet darbiet kuljum, jew placebo.

Id-doži attwali amministrati lil dan il-grupp kienu jiddependu mil-piż tal-gisem (ara sezzjoni 4.8). Il-proporzjon tas-sugġetti li qed jirċievu prodotti mediċinali sabiex jgħinu fil-linja bażi (antikoagulanti, digoxin, calcium channel blockers, diuretici u/jew ossiġnu) kien simili għal grupp trattati b'sildenafil flimkien ma' mediċini oħra (47.7%) u l-grupp tat-trattament bil-plaċebo (41.7%).

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-perċentwali tal-bidla ikkoreġuta tal-plaċebo fil-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi sa ġimgħa 16 evalwat mit-test ta' CPET fil-gruppi li qed jingħataw doži kkombinati (Tabella 2). Total ta' 106 minn 234 (45 %) sugġett kienu kkunsidrati għal CPET, li jinkludu dawk it-tfal ta' ≥ 7 snin u li żviluppaw biżżejjed biex jagħmlu dan it-test. Tfal ta' <7 snin (doża ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra = 47; plaċebo = 16) kienu kkunsidrati biss għal punti tat-tmiem sekondarji. Il-valuri ta' l-ogħla volum tal-ossiġenu ikkunsmat mil-linja bażi medja (VO₂) kienu komparabli mal-gruppi trattati b'sildenafil (17.37-18.03/kg mL/min), u ftit aktar għoljin fil-grupp trattat bil-plaċebo (20.02/kg mL/min). Ir-riżultati tal-analiżi prinċipali (gruppi li qed jirċievu doži differenti mqabbla mal-plaċebo) ma kienux statistikament sinifikanti (p = 0.056) (ara Tabella 2). Id-differenza kkalkulata bejn id-doża medja ta' sildenafil u l-plaċebo kienet ta' 11.33% (95 % CI: 1.72-20.94) (ara Tabella 2).

Tabella 2: Il-perċentwali tal-bidla ikkoreġuta tal-plaċebo fil-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi tal-grupp li qed jirċievi t-trattament

Grupp tat-trattament	Differenza kkalkulata	95% intervall ta' kunfidenza
Doża baxxa (n=24)	3.81	-6.11, 13.73
Doża medja (n=26)	11.33	1.72, 20.94
Doża għolja (n=27)	7.98	-1.64, 17.60
Gruppi li qed jirċievu doži kkombinati (n=77)	7.71 (p = 0.056)	-0.19, 15.60

n=29 għal grupp li qed jirċievu il-plaċebo

Stimi bbażati fuq ANCOVA b'agġustamenti għal covariates tal-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi, etjoloġija u l-piż tal-grupp

Titjib relatat mad-doża fl-indiċi tar-reżistenza vaskulari pulmonari (PVRI) u l-pessjoni medja arterjali tal-pulmun (mPAP) kien osservat. Il-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja ta' sildenafil wrew tnaqqis fil-PVRI meta mqabbla mal-plaċebo, ta' 18% (95 % CI: 2 % sa 32 %) u 27% (95 % CI: 14 % sa 39 %), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa ma wera l-ebda differenza sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo (differenza ta' 2 %). Il-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja ta' sildenafil wrew bidliet fil-mPAP mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo, ta' -3.5 mmHg (95 % CI: -8.9, 1.9) u -7.3 mmHg (95 % CI: -12.4, -2.1), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa wera ftit differenza meta mqabbel mal-plaċebo (differenza ta' 1.6 mmHg). Titjib fl-indiċi tal-qalb ġie osservat fit-tlett gruppi li qed jirċievu sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu l-plaċebo, 10 %, 4 % u 15 % għall-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja rispettivament.

Titjib sinifikanti fil-klassi funzjonali kien muri biss f'sugġetti li qed jirċievu doża għolja ta' sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu l-plaċebo. Il-proporzjonijiet ta' probabilità għall-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja ta' sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu plaċebo kienu 0.6 (95% CI: 0.18, 2.01), 2.25 (95% CI: 0.75, 6.69) u 4.52 (95% CI: 1.56, 13.10), rispettivament.

Informazzjoni dwar l-estensjoni fuq tul ta' żmien

Mill-234 sugġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 individwu ġew irreġistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Sugġetti li kienu fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir, ġew assenjati mill-ġdid b'mod każwali għal trattament b'sildenafil; sugġetti li kienu jiżnu ≤ 20 kg daħlu fil-gruppi tad-doża medja jew għolja (1:1), filwaqt li individwi li kienu jiżnu > 20 kg daħlu fil-gruppi tad-doża baxxa, medja jew għolja. Mit-total ta' 229 sugġett li rċievw sildenafil, kien hemm 55, 74, u 100 sugġett fil-gruppi tad-doża baxxa, medja u għolja, rispettivament.

Fl-istudji li damu żmien qasir u dawk li damu żmien twil, it-tul totali tat-trattament mill-bidu tal-istudju *double-blind* għal suġġetti individwali varja minn 3 sa 3,129 jum. Skont il-grupp ta' trattament b'sildenafil, it-tul medjan tat-trattament b'sildenafil kien 1,696 jum (li jeskludi l-5 individwi li rċievew placebo fl-istudju *double-blind* u li ma għew ikkurati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul).

L-istimi tas-sopravivenza Kaplan-Meier fit-tielet sena fil-pazjenti bil-piż ta' > 20 kg fil-linja bażi kienu 94%, 93% u 85% fil-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja, rispettivament; fil-pazjenti bil-piż ta' ≤ 20 kg fil-linja bażi, l-istimi ta' sopravivenza tas-suġġetti fil-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja kienu 94% u 93% rispettivament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Waqt li kien għaddej l-istudju, kien hemm total ta' 42 mewta rrapurtata, kemm jekk waqt it-trattament kif ukoll irrapurtar bħala parti mill-monitoraġġ ta' wara t-trattament. Is-sebġha u tletin mewta sehew qabel id-deċiżjoni mehuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-suġġetti titnaqsilhom id-doża bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b'żieda fid-doži ta' sildenafil. Dost dawn is-37 mewta, in-numru (%) ta' mwiet kien 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), u 22/100 (22%) fil-gruppi ta' doża baxxa, medja, u għolja ta' sildenafil, rispettivament. Hames imwiet addizzjonali ġew irrapurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b'PAH. Doži oġhla minn dawk irakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar oġhli ta' VO₂ kien evalwat sena wara l-bidu ta' l-istudju kkontrollat bil-placebo. Minn dawk is-suġġetti ttrattati b'sildenafil li żviluppaw biżżejjed sabiex jagħmlu s-CPET 59/114-il suġġett (52%) ma wrew l-ebda deterjorament fil-punt l-aktar oġhli ta' VO₂ mill-bidu ta' sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 suġġett (83%) li kienu rċievew sildenafil baqghu fl-istess jew tejbju il-Klassi Funzjonali tal-WHO tagħhom fl-evalwazzjoni tal-ewwel sena.

Pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid

Sar studju kkontrollat bi placebo, randomizzat, double blind, b'żewġ fergħat, bi grupp parallel f'59 tarbija tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn), jew b'nuqqas respiratorju ipossiku (HRF, hypoxic respiratory failure) u f'riskju ta' PPHN b'indiċi ta' ossiġenazzjoni (OI, oxygenation index) >15 u <60. L-objettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil IV meta miżjud ma' ossidu nitriku li jittiehed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma' iNO waħdu.

Il-punti ta' tmiem koprimarji kienu r-rata ta' falliment tal-kura, definita bħala hteieġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, hteieġa għal ossiġenazzjoni tal-membrana ekstrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u żmien fuq kura iNO wara l-bidu ta' medikina ta' studju IV għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura. Id-differenza fir-rati tal-falliment tal-kura ma kinitx statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (27.6% u 20.0% fil-grupp ta' iNO + sildenafil IV u fil-grupp ta' iNO + placebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-medikina tal-istudju IV kien l-istess, bejn wieħed u ieħor 4.1 jiem, għaż-żewġ gruppi ta' kura.

Avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji li feġġew mal-kura ġew irrapportati fi 22 (75.9%) u f'7 (24.1%) individwi fil-grupp tal-kura ta' iNO + sildenafil IV, rispettivament, u fi 19 (63.3%) u f'2 (6.7%) individwi fil-grupp tal-iNO + placebo, rispettivament. L-aktar avvenimenti avversi li feġġew mal-kura rrapportati l-iktar komuni kienu pressjoni baxxa (8 [27.6%] individwi), ipokalemija (7 [24.1%] individwi), anemija u sindrome ta' rtirar wara t-tehid tal-medikina (4 [13.8%] individwi kull wieħed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + IV sildenafil u pnemmotoraci (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, zieda fil-proteina reattiva Ċ, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wieħed) fil-grupp tal-kura iNO + placebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plażma osservati jintlahqu fi żmien 30 għal 120 minuta (medjan 60 minuta) ta' doża orali fi stat sajjem. Il-medja assoluta ta' bijodisponibilità orali hija 41 % (medda 25-63 %). Wara doži orali ta' tlett darbiet kuljum ta' sildenafil, AUC u C_{max} żiedu fil-proporzjon ma' doži ikbar mill-medda ta' 20-40 mg. Wara doži orali ta' 80 mg tlett darbiet kuljum, ġiet osservata żieda ikbar min dik proporzjonali mad-doża fil-livelli fil-plażma. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-bijodisponibilità orali ta' sildenafil wara 80 mg tlett darbiet kuljum kienet bejn wieħed u ieħor ta' 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) oghla meta mqabbla ma' dik fuq doži baxxi.

Meta sildenafil jittiehed ma' l-ikel, ir-rata ta' assorbiment titnaqqas b'dewmien medju fit- t_{max} ta' 60 minuta u tnaqqis medju fis- C_{max} ta' 29 %, madankollu l-ammont ta' assorbiment ma' ġiex affetwat b'mod sinifikanti (AUC mnaqqas bi 11 %).

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{ss}) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara doži orali ta' 20 mg tlett darbiet kuljum, il-medja fil-konċentrazzjonijiet massimi totali fil-plażma ta' sildenafil fi stat fiss hija bejn wieħed u ieħor 113 ng/ml. Sildenafil u l-metabolit maġġur tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni, N-desmethyl, huma bejn wieħed u ieħor 96 % marbutin mal-proteini tal-plażma. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni totali tal-mediċina.

Bijottransformazzjoni

Sildenafil huwa mneħhi primarjament mill-iżo-enzimi mikrożomali CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri) tal-fwied. Il-metabolu ċirkulatorju ewlieni jirriżulta minn *N-demethylation* ta' sildenafil. Dan il-metabolu għandu profil selettiv ta' phosphodiesterase simili għal sildenafil u potenza *in vitro* għal PDE5 bejn wieħed u ieħor 50 % ta' dik tal-mediċina mhux mibdula. Il-metabolu N-desmethyl jiġi metabolizzat iżjed, b'*half life* terminali ta' bejn wieħed u ieħor 4 sigħat. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolu N-desmethyl huma bejn wieħed u ieħor 72 % ta' dawk ta' sildenafil wara 20 mg tlett darbiet kuljum (li ssarraf f'kontribuzzjoni ta' 36 % għall-effetti farmakoloġiċi ta' sildenafil). L-effett sussegwenti fuq l-effikaċja m'huwiex magħruf.

Eliminazzjoni

Il-tneħħija totali tal-ġisem ta' sildenafil huwa 41 l/h li jirriżulta f'*half life* fil-fażi terminali ta' 3-5 h. Wara amministrazzjoni orali jew fil-vina, sildenafil jitneħħa bħala metaboli b'mod predominanti fl-ippurgar (bejn wieħed u ieħor 80 % tad-doża orali amministrata) u f'proporzjon anqas fl-awrina (bejn wieħed u ieħor 13 % tad-doża orali amministrata).

Farmakokinetiċi fi gruppi speċjali ta' pazjenti

Anzjani

Voluntiera anzjani b'saħħithom (65 sena jew iżjed) kellhom tneħħija mnaqqsa ta' sildenafil, li jirriżulta f'bejn wieħed u ieħor 90 % tal-konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma ta' sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethyl mqabbel ma' dawk li nstabu f'voluntiera żagħżagħ b'saħħithom (18-45 sena). Minhabba differenzi relatati ma' l-età fl-irbit tal-proteini tal-plażma, ż-żieda korrispondenti fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil hieles kienet ta' bejn wieħed u ieħor 40 %.

Insuffiċjenza tal-kliewi

F'voluntiera b'indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina = 30-80 ml/min), il-farmakokinetiċi ta' sildenafil ma' tiddlux wara li rċievew doża orali waħda ta' 50 mg. F'voluntiera b'indeboliment gravi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min), il-tneħħija ta' sildenafil naqas, b'riżultat ta' żidiet medji fil-valuri ta' AUC u C_{max} ta' 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma' voluntiera ta' l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta' AUC u C_{max}

għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b'mod sinifikanti b' 200 % u 79 % rispettivament f'pazjenti b'indeboliment gravi meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali.

Insuffiċjenza tal-fwied

F'voluntiera b'ċirożi ħafifa għal moderata tal-fwied (Child-Pugh A u B) il-tnehhija ta sildenafil tnaqqas, u rriżulta f'żidiet fl-AUC (84 %) u C_{max} (47 %) mqabbel ma' voluntiera ta' l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b'mod sinifikanti b'154 % u 87 % rispettivament f'suġġetti b'ċirożi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi ħsara severa tal-fwied ma ġewx studjati.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, il-konċentrazzjoni medja fissa kienet ta' 20-50 % oġhla, fuq il-medda ta' doži li kienu qegħdin jiġu investigati ta' 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Kien hemm irduppar ta' C_{min} meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tnehhija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali oġhla ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

Popolazzjoni Pedjatrika

Mill-analiżi tal-profil farmakokinetiku ta' sildenafil f'pazjenti li qed jiehdu sehem fil-provi kliniċi pedjatriċi, ġie muri li l-piż tal-ġisem huwa parametru tajjeb biex ibassar l-espożizzjoni ta' sildenafil fit-tfal. Il-valuri tal- *half-life* tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil kienu stmati li jvarjaw minn 4.2-4.4 sigħat għal medda ta' 10 sa 70 kg tal-piż tal-ġisem. Ma ġew murija l-ebda differenzi li setgħu jkunu klinikament rilevanti. Wara amministrazzjoni mill-halq ta' doża waħda ta' 20 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 49, 104 u 165ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Wara amministrazzjoni mill-halq ta' doża waħda ta' 10 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. T_{max} kien ikkalkulat wara madwar siegħa u kien kważi indipendenti mil-piż tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

Fi frieh ta' firien li kienu trattati kemm qabel kif ukoll wara t-twelid b'60 mg/kg sildenafil, kien hemm tnaqqis fin-numru ta' frieh, piż iżgħar tal-frieh fl-ewwel ġurnata u tnaqqis fis-sopravivenza wara 4 ijiem, f'espożizzjonijiet ta' bejn wieħed u iehor ħamsin darba l-espożizzjoni mistennija fil-bnedmin ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Fl-istudji li mhumiex kliniċi, l-effetti dehru wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' l-esponimenti lill-bniedem, li juru f'it li xejn relevanza għall-użu kliniku.

Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi, possibbilment b'relevanza għall-użu kliniku, f'annimali f'livelli ta' esponiment klinikament rilevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose
Calcium hydrogen phosphate (anhydrous)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/Aluminju ta' 90 pillola
Daqs tal-pakkett huwa ta' kartuna li fiha 90 pillola.
90 x 1 pillola f' folji pperforati tal-PVC/Aluminju ta' doża waħda.

Folji tal-PVC/Aluminju ta' 300 pillola
Daqs tal-pakkett huwa ta' kartuna li fiha 300 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali m'għandhom jittiehdu biex jintrema.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Ottubru 2005
Data ta' l-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Revatio 0.8mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' soluzzjoni fih 0.8mg ta' sildenafil (bħala citrate). Kull kunjett ta' 20 ml fih 12.5 ml ta' soluzzjoni (10 mg ta' sildenafil bħala citrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.
Soluzzjoni ċara, bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni hija indikata għall-trattament kontinwu ta' pazjenti adulti (≥ 18 -il sena) bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata bħala Klassi Funzjonali II u III tal-WHO, li kienu preskritti Revatio għall-użu orali, imma li temporanjament ma jistgħux jiehdu terapija orali, għalkemm stabbli klinikament u emodinamikament.

Revatio (mill-ħalq) huwa ndikat għal trattament ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata bħala Klassi Funzjonali II u III tal-WHO, biex itejjeb il-kapaċità għall-eżerċizzju. Intweriet effikaċja fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif jingħata

Trattament għandu jinbada biss u jiġi immonitorjat minn tabib b'esperjenza fi trattament tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. F'każ ta' deterjorament kliniku minkejja trattament b'Revatio, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi.

Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tkun amministrata lill-pazjenti li ngħataw riċetta għal Revatio mill-ħalq, f'kundizzjonijiet fejn temporanjament ma jistgħux jiehdu din it-terapija, u minflok jiehdu Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi akbar minn 12.5 ml (10 mg) TID għadhom ma ġewx stabbiliti.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg (li tikkorrispondi għal 12.5 ml) tlett darbiet kuljum, mogħtija fill-vina f'forma ta' injezzjoni 'bolus' (ara sezzjoni 6.6).

Doża ta' 10 mg dose ta' Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni, hija prevvista li tesponi sildenafil u l-metabolit tiegħu b'effetti farmakoloġiki għall-livelli kumparabbli għall-doża mill-ħalq ta' 20mg.

Użu f'pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali oħra

B'mod ġenerali, kull aġġustament fid-doża għandu jiġi amministrat biss wara valutazzjoni attenta tar-riskju-benefiċċju. Aġġustament ta' tnaqqis għal 20mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat meta

sildenafil jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu inibituri ta' CYP3A4, bħal erythromycin jew saquinavir. Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20mg darba kuljum hija rakkomandata f'kazijiet ta' amministrazzjoni flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 aktar b'saħħithom bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone. Għall-użu ta' sildenafil ma l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4, ara sezzjoni 4.3. Jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' aġġustamenti fid-doża ta' sildenafil meta dan ikun amministrat flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Użu fl-anzjani (> 65 sena)

Aġġustamenti fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti anzjani. L-effikaċja klinika, imkejla b'mixja ta' 6 minuti tista' tkun inqas f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment renali, inkluż indeboliment renali ta' natura gravi (tneħħija tal-krejinina < 30 ml/min). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 10 mg darbtejn kuljum għandu jigi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju-benefiċċju imma biss jekk it-terapija ma tkunx giet ittolerata sew.

Indeboliment epatiku

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment epatiku (Child-Pugh klassi A u B). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 10 mg darbtejn kuljum għandu jigi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju benefiċċju, iżda biss jekk it-terapija ma tkunx giet ittolerata sew.

Revatio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ta' natura gravi (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal taħt it-18-il sena minhabba nuqqas ta' dejta fuq is-sigurtà u l-effikaċja. Lil hinn mill-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, sildenafil m'għandux jintuża fi trabi tat-twelid li jkollhom pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-trabi tat-twelid minhabba li r-riskji jegħlbu l-benefiċċji (ara sezzjoni 5.1).

Twaqqif tat-trattament

Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-twaqqif f'daqqa ta' Revatio mill-halq m'huwiex assoċjat ma' aggravar rebound tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. Madankollu, biex tiġi evitata l-okkorrenza li tista' sseħħ ta' deterjorament kliniku f'daqqa waqt il-waqfien tat-trattament, għandu jigi kkunsidrat tnaqqis bil-mod il-mod. Huwa rakkomandat monitoraġġ intensiv waqt il-perijodu ta' twaqqif.

Metodu ta' kif jingħata

Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata mill-vina f'forma ta' injezzjoni 'bolus'. Ara sezzjoni 6.6 għall-istruzzjonijiet dwar l-użu.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti mniżżla f'sezzjoni 6.1.

Amministrazzjoni flimkien ma' donaturi ta' nitric oxide (bħal amyl nitrate) jew nitrati ta' kull għamla, minhabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontra-indikat għax hemm il-possibbiltà li dan iwassal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5).

Kumbinazzjoni ma' l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4 (ez. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li tilfu l-vista f'għajn waħda minhabba newropatija anterjuri iskimika, mhux arterika ta' l-għajn (NAION), sew jekk dan l-episodju ġara wara espożizzjoni għal inibitur ta' PDE5 kif ukoll jekk le (ara sezzjoni 4.4).

Is-sigurtà ta' sildenafil ma ġietx studjata f'dawn is-sotto gruppi ta' pazjenti li ġejjin, u għalhekk l-użu tiegħu huwa kontraindikant f'pazjenti li għandhom:

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta' puplesija jew infart mijokardijaku,

Pressjoni baxxa hafna u severa fil-bidu (pressjoni ta' < 90/50 mmHg).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ma hemm l-ebda dejta klinika dwar amministrazzjoni ta' sildenafil IV f'pazjenti li huma klinikament jew emodinamikament instabbli. L-użu f'dawn il-pazjenti huwa għalhekk mhux rakkommandat.

L-effikaċja ta' Revatio ma ġietx stabbilita f'pazjenti bi pressjoni għolja ta' natura gravi fl-arterji tal-pulmun (klassi funzjonali IV). Jekk is-sitwazzjoni klinika tiddeterjora, it-terapija li huma rakkomandati fl-istat gravi tal-marda (eż. epoprostenol) għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.2).

Il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ma ġietx stabbilit f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ta' klassi funzjonali I evalwata skont il-WHO.

Saru studji b'sildenafil fuq forum ta' pressjoni għolja arterjali fil-pulmun relatati ma' forum ta' PAH assoċjati ma' mard tat-tessut konnettiv primarju (idjopatiku) jew ma' mard tal-qalb mit-twelid. L-użu ta' sildenafil f'forum oħra ta' PAH mhuwiex rakkommandat.

Retinitis pigmentosa

Is-sigurtà ta' sildenafil ma ġietx studjata f'pazjenti b'mard magħruf diġenerattiv u ereditarju tar-retina bħal *retinitis pigmentosa* (minoranza ta' dawn il-pazjenti għandhom mard ġenetiku ta' phosphodiesterases retinali) u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott mediċinali m'huwiex rakkommandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b'kawtela jekk il-pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati hażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief għal moderati ta' sildenafil, per-eżempju pazjenti bi pressjoni baxxa, pazjenti b'nuqqas ta' likwidi, pazjenti b'imblukkar gravi tal-ventrikola tax-xellug jew bis-sistema awtonomika li ma tkunx qed taħdem sew (ara sezzjoni 4.4).

Fatturi ta' riskju kardjovaskulari

F'esperjenza ta' wara tqeghid fis-suq ta' sildenafil għal disturbi fl-erezzjoni maskili, ġew rapportati każi kardjovaskulari serji marbuta ma' l-użu fl-istess waqt ta' sildenafil, fosthom infart mijokardijaku, angina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, aritmja ventrikulari, emorragija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-bieċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti, iżda mhux kollha, kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari minn qabel. Ħafna każi ġew rappurtati li ġraw matul jew ftit wara rapport sesswali u ftit ġew rappurtati li ġraw wara l-użu ta' REVATIO mingħajr attività sesswali. Mhux possibbli jiġi determinat jekk dawn il-każi humiex relatati direttament ma' dawn il-fatturi jew ma' fatturi oħra.

Prijapiżmu

Sildenafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrosi fil-korpus kavernozum jew il-marda ta' *Peyronie*), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jagħmluhom predisposti għal prijapiżmu (bħal anemija tas-*sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Erezzjonijiet fit-tul u prijapiżmu ġew irrappurtati b'sildenafil f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-każ ta' erezzjoni li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, il-pazjent għandu jfittex għajnuma medika

immedjatament. Jekk il-prijapiżmu ma jgħix ikkurat immedjatament, tista' tirriżulta ħsara fit-tessut tal-pene u telf permanenti fil-potenza (ara sezzjoni 4.8).

Kriżi vaso-okklusiva f'pazjenti b'anemija tas-sickle cell

Sildenafil m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun konsegwenza tal-anemija tas-sickle cell. Fi studju kliniku, rapporti ta' avvenimenti ta' kriżijiet vaso-okklusivi fejn kien mehtieg dhul fl-isptar kienu aktar komuni f'pazjenti li qed jirċievu Revatio meta mqabbla ma' dawk li qed jirċievu l-plaċebo. Dan irriżulta fi twaqqif qabel il-waqt ta' dan l-istudju.

Avvenimenti viżwali

Każijiet ta' difetti fil-vista ġew irrapportati b'mod spontanju b'konnessjoni ma' kura b'sildenafil u inibituri oħrajn ta' PDE5. Każijiet ta' newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajnejn, kundizzjoni rari, ġew irrapportati b'mod spontanju fi studju osservazzjonali b'konnessjoni ma' kura b'sildenafil u inibituri oħrajn ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li f'każ li f'daqqa waħda jiżviluppa difett fil-vista, dawn għandhom jieqfu jiehdu Revatio immedjatament u terapija alternattiva għandha tkun ikkunsidrata (ara sezzjoni 4.3).

Alpha blockers

Hija rakkomandata kawtela meta sildenafil jingħata lil pazjenti li qed jieħdu xi alpha blocker minħabba li ko-amministrazzjoni tista' twassal għal pressjoni baxxa sintomatika f'individwi suxxettibbli (ara sezzjoni 4.5). Biex jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa posturali, pazjenti għandhom ikunu emodinamikament stabbli fuq kura ta' alpha blockers qabel ma jinbeda t-trattament b'sildenafil. Barra minn hekk, tobbja għandhom jgħarrfu lill-pazjenti tagħhom fuq il-passi li jridu jieħdu f'każ li jkollhom sintomi ta' pressjoni baxxa posturali.

Mard ta' fsada

Studji bi plejtlits umani jindikaw li sildenafil isahħaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta' sodium nitroprusside *in vitro*. M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' l-amministrazzjoni ta' sildenafil f'pazjenti b'mard ta' fsada (tnixxija tad-demem) jew ulċera attiva fl-istonku. Għalhekk sildenafil għandu jiġi amministrat biss lil dawn il-pazjenti wara eżami bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Antagonisti għall-vitamina K

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun, jista' jkun hemm potenzjal għal żieda fir-riskju ta' emorraġija meta sildenafil jinbeda f'pazjenti li diġà qed jużaw antagonista għall-vitamina K, b'mod partikolari f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun sekondarja għall-mard tat-tessut konnettiv.

Mard tal-imblukkar tal-vini

L-ebda dejta m'hija disponibbli b'sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-imblukkar tal-vini fil-pulmun. Madankollu, każijiet ta' edema pulmonarja li tista' tkun fatali ġew rapportati b'vażodilataturi (l-iktar prostacyclin) meta ntużaw f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edema fil-pulmun meta sildenafil jiġi amministrat lil pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun, il-possibilita ta' mard assoċjat ta' imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

L-użu ta' sildenafil ma' bosentan

L-effikazzja ta' sildenafil f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan għada ma gietx murija b'mod konklussiv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

L-użu fl-istess hin ma' inibituri oħrajn ta' PDE5

Is-sigurtà u effiċjenza tal-użu ta' sildenafil ma' inibituri oħrajn ta' PDE5, inkluż Viagra, f'pazjenti b'PAH ma ġewx studjati u għalhekk l-użu ta' dan it-taħlit mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Sakemm mhux speċifikat mod ieħor, studji ta' effetti ta' mediċini jew affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott f'adulti tas-sess maskili li jużaw sildenafil mill-ħalq. Dawn ir-riżultati huma rilevanti għal popolazzjonijiet oħra u metodi ta' amministrazzjoni.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sildenafil fil-vina

Predizzjonijiet bbażati fuq mudell farmakokinetiku juru li l-effetti ta' bejn mediċina u oħra ma' inibituri CYP3A4 għandhom ikunu inqas minn dawk osservati f'użu ta' sildenafil mill-halq. L-ammont ta' interazzjoni mistennija lit kun inqas għal sildenafil mill-vina, minhabba li ftit mill-effetti ta' sildenafil mill-halq huma minhabba b'metabolizmu ta' l-ewwel mogħdija.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sildenafil mill-halq

Studji in vitro

Il-metabolizmu ta' sildenafil iseħħ l-aktar permezz ta' l-iżoformi ta' ċitokromju P450 (CYP) 3A4 (rotta ewlenija) u 2C9 (rotta minuri). Għalhekk, l-inibituri ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta' sildenafil u l-indutturi ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jżidu t-tneħħija ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3.

Studji in vivo

Amministrazzjoni ta' sildenafil mill-halq flimkien ma' epoprostenol mill-vina gie valutat (ara sezzjoni 4.8 u 5.1).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil amministrat flimkien ma' trattamenti oħra għall-pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (eż. ambrisentan, iloprost) ma' gietx studjata fi studji kliniċi kkontrollati. Fil-każ ta' amministrazzjoni fl-istess hin, hija rrakkomandata l-kawtela.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sildenafil meta amministrat ma' inibituri ta' PDE5 ma' gietx studjata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn tagħrif ta' prova klinika fuq il-pressjoni għolja arterjali fil-pulmun indikat tnaqqis fit-tneħħija ta' sildenafil u/jew żieda fil-biodisponibilità orali meta jiġu ko-amministrati ma' substrat ta' CYP3A4 u meta jiġu kkombinati substrati ta' CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-uniċi fatturi b'impatt ta' sinifikat statistiku fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil mill-halq f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun. L-espożizzjoni għal sildenafil f'pazjenti fuq substrati ta' CYP3A4 u substrati ta' CYP3A4 flimkien ma' beta-blockers kienet ta' 43 % u 66 % oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma' kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet oghla fuq doża mill-halq ta' 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' espożizzjoni ta' 20 mg tlett darbiet kuljum mill-halq. Din il-medda ta' koncentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta' sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (hlief ma' l-aktar inibituri qawwija ta' CYP3A4 eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

Indutturi ta' CYP3A4 dehru li għandhom impatt sostanzjali fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun, u dan gie kkonfermat fi studju *in vivo* ta' l-interazzjoni ma' l-induttur ta' CYP3A4 bosentan.

L-għoti fl-istess hin ta' bosentan (induttur moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u possibbilment ta' CYP2C19) 125 mg darbtejn kuljum ma' sildenafil 80 mg tlett darbiet kuljum (fi stat fiss) mogħtija flimkien għal 6 ijiem f'voluntiera b'saħħithom irriżulta fi tnaqqis ta' 63 % fl-AUC ta' sildenafil. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta b'sildenafil minn pazjenti adulti b'PAH fi provi kliniċi li kienu jinkludu studju ta' 12-il ġimgħa biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil 20 mg orali tliet darbiet kuljum meta miżjud ma' doża stabbli ta' bosentan (62.5 mg – 125 mg darbtejn kuljum), indikat tnaqqis fl-esponiment għal sildenafil meta mogħti flimkien ma' bosentan, bħal dak osservat f'voluntiera b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-effikaċja ta' sildenafil għandha tkun immonitorjata mill-qrib f'pazjenti li qed jużaw indutturi qawwjin ta' CYP3A4 fl-istess hin, bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort u rifampicin.

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti hafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma' sildenafil mill-halq (100 mg doza wahda) irrizultat f'zieda ta' 300 % (4 darbjet) fis- C_{max} ta' sildenafil u zieda ta' 1000 % (11-il darba) fl-AUC tal-plazma ta' sildenafil. F'24 siegħa, l-livelli tal-plazma ta' sildenafil kienu għadhom bejn wiehed u iehor 200 ng/ml, imqabblin ma' bejn wiehed u iehor 5 ng/ml meta sildenafil inghata wahdu. Dan huwa konsistenti ma' l-effetti sinifikanti ta' ritonavir fuq varjeta wiesgħa ta' substrati ta' P450. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' ritonavir. Bażata fuq dawn ir-riżultati farmakokinetiċi il-ko-amministrazzjoni ta' sildenafil ma' ritonavir hija kontra-indikata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease saquinavir, inibitur ta' CYP3A4, fi stat fiss (1200 mg tlett darbjet kuljum) ma' sildenafil mill-halq (100 mg doza wahda) irrizultat f'zieda ta' 140 % fis- C_{max} ta' sildenafil u zieda ta' 210 % fl-AUC ta' sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-doži, ara sezzjoni 4.2.

Meta doza wahda ta' 100 mg sildenafil mill-halq giet amministrata ma' erythromycin, inibitur moderat ta' CYP3A4, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum għal 5 jiem), kien hemm zieda ta' 182 % fis-*systemic exposure* (AUC) ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-doži, ara sezzjoni 4.2. F'voluntiera rġiel b'saħħithom, ma kienx hemm evidenza ta' xi effett ta' azithromycin (500 mg kuljum għal 3 jiem) fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni fissa ta' l-AUC, C_{max} u t_{max} , jew il-*half life* ta' wara ta' sildenafil mill-halq jew il-metabolu prinċipali tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża. Cimetidine (800 mg), inibitur ta' ċitokromju P450 u inibitur ta' CYP3A4 mhux speċifiku, wassal għal zieda ta' 56 % fil-koncentrazzjonijiet tal-plazma ta' sildenafil meta ko-amministrat ma' sildenafil mill-halq (50 mg) fuq voluntiera b'saħħithom. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża.

Huwa mistenni li l-aktar inibituri qawwijin ta' CYP3A4, bħal ketoconazole u itraconazole jagħtu effetti simili għal dawk ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.3). Inibituri ta' CYP3A4 bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone huma mistennija li jkollhom effett medju, bejn dak ta' ritonavir u inibituri ta' CYP3A4 bħal saquinavir jew erythromycin, hija assunta zieda fl-espożizzjoni ta' seba' darbjet iktar. Għalhekk huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża meta jintużaw inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuggerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta' beta blockers f'kombinazzjoni ma' substrati ta' CYP3A4 tista' tirriżulta f'zieda addizzjonali fl-espożizzjoni ta' sildenafil meta mqabbla ma' amministrazzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 wahidhom.

Il-meraq tal-grejpfrut huwa inibitur dgħajjef tal-metaboliżmu ta' CYP3A4 li jseħħ fis-superfiċje ta' ġewwa tal-musrana u jista' jwassal għal židiet modesti fil-livelli tal-plazma ta' sildenafil mill-halq. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża imma l-użu ta' sildenafil flimkien mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat.

Doża wahda ta' medicina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponibilità ta' sildenafil

L-għoti fl-istess hin ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg) m'affettwax il-farmakokinetiċi ta' sildenafil mill-halq.

Nicorandil huwa ibridu ta' attivatur tal-potassium channels u nitrate. Minhabba il-komponent ta' nitrate, hemm potenzjal ta' interazzjoni serja ma' sildenafil (ara sezzjoni 4.3).

Effetti ta' sildenafil mill-halq fuq prodotti mediċinali oħra

Studji in vitro

Sildenafil huwa inibitur dgħajjef ta' ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 (IC_{50} > 150 µM).

M'hemmx informazzjoni dwar l-interazzjoni bejn sildenafil u inibituri ta' phosphodiesterase mhux speċifiċi bħal theophylline jew dipyridamole.

Studji in vivo

Ma ntwerewx interazzjonijiet sinifikanti meta sildenafil (50 mg) kien ko-amministrat mill-ħalq ma' tolbutamide (250 mg) jew ma' warfarin (40 mg), fejn it-tnejn li huma jiġu metabolizzati minn CYP2C9.

Sildenafil mill-ħalq ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni għal atorvastatin (żieda fl-AUC ta' 11 %), li jissuġġerixxi li sildenafil ma fihx effett klinikament relevanti fuq CYP3A4.

L-ebda interazzjonijiet ma' ġew osservati bejn sildenafil (doża waħda mill-ħalq ta' 100 mg) u acenocoumarol.

Sildenafil mill-ħalq (50 mg) ma saħħaħx iż-żieda fil-ħin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicylic (150 mg).

Sildenafil mill-ħalq (50 mg) ma saħħaħx l-effetti ipotensivi ta' l-alkohol f'voluntiera b'saħħithom b'medja ta' l-ogħla livelli ta' alkohol fid-demm ta' 80 mg/dl.

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom sildenafil mill-ħalq b'ammont stabbli (80 mg tlett darbjet kuljum) irriżulta f'żieda ta' 50 % fl-AUC ta' bosentan (125 mg darbjet kuljum). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studju ta' pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan fl-isfond (62.5 mg – 125 mg darbjet kuljum) indikat żieda fl-AUC ta' bosentan (20% (95% CI: 9.8 - 30.8) meta mogħti flimkien ma' sildenafil fl-istat fiss (20 mg tliet darbjet kuljum) ta' qawwa iżgħar milli minn dik li deheret f'voluntiera b'saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbjet kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju speċifiku fuq l-interazzjonijiet, fejn sildenafil mill-ħalq (100 mg) ingħata ma' amoldipine f'pazjenti bi pressjoni għolja, kien hemm tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni supine systolic tad-demm ta' 8 mmHg. It-tnaqqis addizzjonali korrespondenti ma' pressjoni għolja supine diastolic kienet ta' 7 mmHg. Dan it-tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demm kien ta' daqs simili għal dak li deher meta sildenafil ġie amministrat waħdu lil volunteeira f'saħħithom.

Fi tlett studji speċifiċi fuq interazzjonijiet bejn droga u droga, l-alpha blocker doxazosin (4 mg u 8 mg) u sildenafil mill-ħalq (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi iperplażja benigna tal-prostata (BPH) stabilizzati b'kura b'doxazosin. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' l-istudju, ġie osservat tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni *supine systolic* u l-pressjoni *diastolic* ta' 7/7 mmHg, 9/5 mmHg u 8/4 mmHg, rispettivament, u tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni tad-demm bil-wieqfa ta' 6/6 mmHg, 11/4 mmHg u 4/5 mmHg rispettivament. Meta sildenafil u doxazosin ġew amministrati flimkien lil pazjenti stabilizzati fuq doxazosin, kien hemm rapporti mhux frekwenti ta' pazjenti li esperjenzaw sintomi ta' pressjoni baxxa minħabba l-pożizzjoni. Dawn ir-rapporti jinkludu sensazzjoni ta' sturdament qawwi u ta' sturdament ħafif, imma mhux sinkope. Għoti fl-istess ħin ta' sildenafil lil pazjenti li qed jieħdu terapija ta' alpha-blockers jista' jwassal għal tnaqqis fil-pressjoni f'persuni suxxettibbli (ara sezzjoni 4.4).

Sildenafil mill-ħalq (100 mg) ma affettwax il-farmakokinetiċi fi stat fiss ta' l-inibitur ta' HIV protease, saquinavir, li huwa sustrat/inibitur ta' CYP3A4.

Konsistenti ma' l-effetti magħrufa tiegħu fuq il-pathway nitric oxide / cGMP (ara sezzjoni 5.1), sildenafil intwera li jsaħħaħ l-effetti ipotensivi tan-nitrati, u għalhekk il-ko-amministrazzjoni tiegħu ma' donaturi ta' nitric oxide jew nitrati f'xi forma oħra hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).

Riociguat

Studji qabel l-użu kliniku wrew żieda fl-effett li titbaxxa l-pressjoni sistemika tad-demm meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, ġie muri li riociguat jżid l-effetti ipotensivi

tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taht studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-tehid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-tehid fl-istess hin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluz sildenafil, huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Sildenafil mill-halq ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli tal-plazma ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg).

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pressjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikament akbar fil-pressjoni tad-demem meta mqabbel mal-ghoti ta' sacubitril/valsartan waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta sildenafil jinbeda f'pazjenti ttrattati b'sacubitril/valsartan.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u Treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal u kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba nuqqas ta' informazzjoni tal-effetti ta' Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhux rakkomandat fin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal sakemm ma jintużaw ukoll miżuri xierqa ta' kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif fuq l-użu ta' sildenafil f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu. Studji fl-annimali wrew tossiċità fir-rigward ta' l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba in-nuqqas ta' tagħrif, Revatio m'għandux jintuża f'nisa tqal sakemm dan ma jkunx assolutament neċessarju.

Treddigh

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa li kienu qed iredgħu. Tagħrif minn mara waħda li kienet qed tredde jindika li sildenafil u l-metaboliti attivi tiegħu N-desmethylsildenafil jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna. M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta' twelid li qegħdin jiġu mredgħin, iżda l-ammonti ingestiti mhumiex mistennija li jikkawżaw xi effetti avversi. Il-preskriventi għandhom jivvalutaw b'attenzjoni il-ħtieġa klinika tal-omm għal sildenafil u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq il-wild li qiegħed jiġi mredde'.

Fertilità

Informazzjoni mhux klinika bbażata fuq studji konvenzjonali ta' fertilità wriet li ma hemm l-edba periklu speċjali għal bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Revatio għandu influwenza moderata fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Minhabba li ġew rappurtati sturdament u viżjoni mibdula fi provi kliniċi b'sildenafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreagġixxu għal Revatio, qabel ma jsuqu jew jużaw xi magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Avvenimenti avversi li rriżultaw minn Revatio mill-vina huma simili għal daww assoċjati ma' l-użu ta' Revatio mill-halq. Minhabba li hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Revatio mill-vina, u minhabba li l-mudelli farmakokinetiċi jgħaddu li l-formulazzjonijiet ta' 20mg mill-halq u 10mg mill-vina ser jagħtu

livelli simili fil-plażma, l-informazzjoni dwar is-sigurta' għal Revatio mill-vina hija miżmuma minn dik ta' Revatio mill-ħalq.

Amministrazzjoni mill-vina

Doża ta' 10 mg ta' Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni hija prevista li tagħti esposizzjoni totali ta' sildenafil liberu u il-metabolu N-desmethyl, flimkien ma l-effett farmakoloġiku tagħhom ikkombinat, ikkumparabbli ma' dik ta' doża mill-ħalq ta' 20 mg.

A1481262 kien studju open-label ta' centru uniku, b'doża waħda, sabiex tkun valutata s-sigurta', tolerabilita' u farmakokinetika ta' doża waħdanija fil-vina ta' sildenafil (10 mg), mogħtija mill-vina f'forma ta' injezzjoni 'bolus' lill-pazjenti bi Pressjoni Arterjali Għolja fil-Pulmun (PAH) li qed jirċievu diġa, u huma stabbli fuq Revatio 20 mg tlett darbiet kuljum.

Total ta' 10 suġġetti bi PAH ddaħħlu fl-istudju u lestewh. Il-bdil medju ta' pressjoni posturali tad-demem sistolika u diastolika, fuq medda ta' ħin kien żgħir (<10 mmHg) u reġa lura għall-linja bażi wara saġhtejn. Ma kien hemm l-ebda sintomu ta' pressjoni baxxa assoċjata ma' dan il-bdil. Il-bdil medju fir-rata ta' taħbit tal-qalb ma kien klinikament sinifikattiv. Żewġ suġġetti esperjenzaw 3 reazzjonijiet avversi (fwawar bi hmura fil-ġilda, gass u fwawar). Kien hemm reazzjoni avversa waħda f'suġġett li kellu kardijomijopatiya iskemika severa, li esperjenza fibrillazzjoni u mewt 6 ijiem wara l-istudju tal-prodott. Kien iġġudikat bħala mhux relatat mal-prodott mediċinali studjat.

Amministrazzjoni mill-ħalq

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi placebo ta' kif jahdem Revatio fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 207 pazjent ġew trattati b'mod każwali b'doži ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID ta' Revatio mill-ħalq u 70 pazjent li ngħataw il-placebo b'mod każwali. Il-frekwenza totali tat-twaqqif ta' sildenafil f'pazjenti trattati b'doži ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID kienet ta' 2.9 %, 3.0 % u 8.5 % rispettivament, meta mqabbla ma' 2.9 % tal-placebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju piviali, 259 daħlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Doži sa 80 mg tlett darbiet kuljum (4 darbiet id-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum) ġew amministrati u wara 3 snin, 87% minn 183 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fi studju piviali kkontrollat bi placebo fuq Revatio bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti ġol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 134 pazjent ġew trattati b'Revatio mill-ħalq (f'tirazzjoni fissa minn 20 mg għal 40 mg u mbagħad 80 mg, tlett darbiet kuljum, skont kif ikun ittollerat) u epoprostenol, u 131 pazjent ġew trattati bi placebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta' 16-il ġimġha. Il-frekwenza totali ta' waqfien f'pazjenti trattati b'sildenafil/epoprostenol minħabba effetti avversi kienet ta' 5.2 % meta mqabbla ma' 10.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Rapporti godda ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta' sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, kongestjoni fl-imnieher, għaraq bil-lejl, uġiġħ fid-dahar u nixfa fil-ħalq. L-effetti avversi magħrufa, uġiġħ ta' ras, fwawar, uġiġħ fl-estremityajiet u edema ġew innutati fi frekwenza oġhla f'pazjenti ttrattati b'sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Doži sa 80 mg TID ġew amministrati u wara 3 snin, 68% minn 133 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fiz-żewġ studji ikkontrollati bi placebo fuq Revatio mill-ħalq effetti negattivi kienu ġeneralment ta' serjetà ħafifa għal moderata. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati (iktar jew daqs 10 %) b'Revatio meta mqabbel mal-placebo kienu uġiġħ ta' ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġiġħ fl-estremityajiet.

Fi studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' livelli ta' doži differenti ta' sildenafil, id-data dwar is-sigurta' għal sildenafil 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u għal sildenafil 80 mg TID (4 darbiet id-doża rakkomandata), kienet konsistenti mal-profil ta' sigurta' stabbilit ta' sildenafil fi studji preċedenti dwar PAH fl-adulti.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li graw f' >1 % tal-pazjenti ttrattati b'Revatio u li kienu iktar frekwenti (>1 % differenza) b'Revatio fl-istudju piviali jew fis-sett ta' tagħrif ikkombinat ta' Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi placebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f'dozi mill-halq ta' 20, 40 jew 80 mg TID huma mnizzla f' Tabella 1 hawn taht f' sezzjonijiet ta' frekwenza (komuni hafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1000 sa ≤1/100) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom.

Rapporti minn esperjenzi wara t-tqeghid fuq is-suq huma mnizzlin f'ittri korsivi.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn studji ta' sildenafil ikkontrollati bi placebo f'PAH u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq fl-adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	cellulite, influwenza, bronkite, sinusite, rinite, gastroenterite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	anemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	ritenzjoni tal-likwidi
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	insomnja, ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	uġigh ta' ras
Komuni	emikranja, , roghda, parasiteżija, sensazzjoni ta' hruq, ipoesteżja
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni	emorroġija retinali, , tnaqqis fil-vista, vista mčajpra, fotofobija, kromatopsja, sijanopsja, irritazzjoni fl-għajnejn, iperimija fl-għajnejn
Mhux komuni	tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-għajn
Mhux magħruf	<i>Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-għajn (NAION)*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina*, difett fil-kamp visiv*</i>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	vertigo
Mhux magħrufa	<i>telf ta' smigh f'daqqa</i>
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	Fwawar
Mhux magħrufa	pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	epistassi, soghla, kongestjoni fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dijarea, dispepsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	alopecċja, eritema, għaraq bil-lejl
Mhux magħruf	<i>raxx</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	
Komuni hafna	uġigh fl-estremitajiet
Komuni	mijaġġja, uġigh fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Ematurja

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni	emorraġija fil-pene, ematospermia, gynaecomastia <i>prijapiżmu, żieda fl-erezzjonijiet</i>
Mhux magħrufa Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni	Deni

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati minn pazjenti li kienu qed jieħdu sildenafil fil-ghat-trattament ta' disturbi fl-erezzjoni fl-irġiel (MED).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji ta' voluntiera b'doża waħda, ta' doži mill-ħalq sa 800 mg, reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk li ġraw b'doži iżgħar, iżda r-rati ta' inċidenza u s-severità żdiedu. Doži singli mill-ħalq ta' 200 mg iriżultaw f'żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi (uġiġħ ta' ras, ħmura, sturdament, dispepsja, kongestjoni nażali, u vista mibdula).

F'każi ta' doża eċċessiva, miżuri normali ta' support għandhom jingħataw kif meħtieġ. Dijalizi tal-kliwi mhux mistennija li tħaffef il-tneħħija għax sildenafil huwa marbut b'mod qawwi ma' proteini tal-plażma u mhux eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, Pilloli użati għal problema ta' l-erezzjoni tal-pene. Kodiċi ATC: G04B E03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sildenafil huwa inibitur potenti u selettiv ta' *cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5)*, l-enzima li hija responsabli għad-degradazzjoni ta' cGMP. Apparti l-preżenza ta' din l-enzima fil-corpus cavernosum tal-pene, PDE5 huwa preżenti wkoll fil-vaskolatura tal-pulmun. Sildenafil, għalhekk, iżid cGMP fiċ-ċelloli lixxi tal-muskoli vaskulari pulmonari li jsaħħah l-effett rilassanti. F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun dan jista' jwassal għal vażodilatazzjoni tas-sodda vaskulari u, fuq skala iżgħar, vażodilatazzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li sildenafil huwa selettiv għal PDE5. L-effett tiegħu huwa iżjed potenti fuq PDE5 minn phosphodiesterases magħrufa oħra. Hemm selettività ta' 10-darbiet fuq PDE6 li huwa nvolut fil-*phototransduction pathway* fir-retina. Hemm selettività ta' 80-darba fuq PDE1, u aktar minn 700-darba fuq PDE 2, 3,4,7,8,9,10 u 11. B'mod partikulari, sildenafil għandu selettività ta' aktar minn 4,000-darba għal PDE5 fuq PDE3, is-*cAMP-specific phosphodiesterase isoform* involut fil-kontroll tal-kontrattilità tal-qalb.

Sildenafil jikkaguna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demem sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f'effetti kliniċi. Wara doži kroniċi ta' 80 mg mill-ħalq tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja sistemika il-bidla medja mil-linja bażi fil-pressjoni sistolika u diastolika naqset b'9.4 mmHg u 9.1 mmHg rispettivament. Wara doži kroniċi ta' 80 mg mill-ħalq tlett darbiet

kuljum lil pazjenti bi pressjoni gholja arterjali tal-pulmun, deheru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm (tnaqqis fil-pressjoni kemm dik sistolika kif ukoll dik dijastolika ta' 2 mmHg). Fid-doża mill-halq rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum ma deher l-ebda tnaqqis fil-pressjoni sistolika jew dijastolika.

Doži orali singoli ta' sildenafil sa 100 mg f'voluntiera b'sahhithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara doži kroniċi ta' 80 mg, tlett darbiet kuljum f'pazjenti bi pressjoni gholja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma gie rrapportat.

Fi studju ta' l-effetti imodinamiċi ta' doża waħda orali ta' 100 mg sildenafil f'14-il pazjent b'mard sever ta' l-arterji tal-qalb (CAD) (> 70 % stenoži f'ta mill-anqas arterja waħda tal-qalb), il-pressjoni medja tad-demmm sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b' 7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja baži. Il-pressjoni medja tad-demmm sistolika tal-pulmun naqset b' 9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demmm fl-arterji stenożati tal-qalb.

Instabu differenzi ħfief u temporanji ta' diskriminazzjoni tal-kulur (blu / aħdar) f'xi pazjenti li wżaw il-Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, siegħa wara li ħadu doża ta' 100 mg, u ebda effett ma deher sagħtejn wara d-doża. Il-mekkaniżmu maħsub għal din il-bidla fid-diskriminazzjoni tal-kulur jinvolvi l-inibizzjoni ta' PDE6, li huwa nvolut fil-*phototransduction cascade* tar-retina. Sildenafil m'għandux effett fuq kemm tkun akuta l-vista jew fuq is-sensittività tal-kuntrast. Fi studju żgħir kontrollat bil-plaċebo ta' pazjenti b'degenerazzjoni makulari bikrija dokumentata relatata ma' l-età (n=9), sildenafil (doża waħda, 100 mg) ma wera ebda tibdil sinifikanti f'testijiet tal-vista li saru (kemm tkun akuta l-vista, *Amsler grid*, diskriminazzjoni ta' kulur ta' dwal tat-traffiku simulati, *Humphrey perimeter* u *photostress*).

Effikaċja klinika u ta' sigurtà

L-effikaċja ta' sildenafil fil-vina f'pazjenti adulti bi pressjoni arterjali gholja fil-pulmun (PAH)

Doża ta' 10mg ta' Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni mistennija tesponi livelli ta' sildenafil waħdu u il-metabolit tiegħu N-desmethyl, flimkien ma' l-effett farmakoloġiku tagħhom it-tnejn, kumparabbli għall-doża ta' 20mg mill-halq. Din hija bbażata biss fuq dejta Farmakokinetika boss (ara sezzjoni 5.2 Tagħgrif Farmakokinetiku). Il-konsekwenzi ta' livell inqas ta' esposizzjoni tal-metabolit attiv N-desmethyl osservat wara amministrazzjoni repetuta ta' Revatio fil-vina ma ġewx dokumentati. L-ebda studji kliniċi ma saru sabiex tkun ppruvata l-effikaċja kumparabbli ta' dawn il- formulazzjonijiet.

L-istudju A1481262 kien studju f'ċentru wieħed, b'doża waħda, u open-label, sabiex jevalwa is-sigurtà, tolleranza u farmakokinetika ta' doża waħdanija ta' sildenafil (10mg) fil-vina, amministrata kollha f'daqqa f'pazjenti li jbatu minn PAH, li kienu jirċievu Revatio 20mg TID mill-halq u kienu stabbli fuqu.

Total ta' 10 suġġetti bi PAH ddaħħlu u lestew l-istudju. Tmien suġġetti kienu qed jirċievu bosentan u suġġett minnhom kien jirċievi treprostini flimkien ma' bosentan u Revatio. Wara d-doża, il-pressjoni tad-demmm u r-rata ta' taħbit tal-qalb kienu meħuda wara 30, 60, 120, 180 u 360 minuti wara d-doża. Il-bdil medju mill-linja baži ta' pressjoni tad-demmm bilqiegħda kienet l-akbar wara siegħa, -9.1 mmHg (SD ± 12.5) u -3.0 (SD ± 4.9) mmHg għall-pressjoni sistolika u dijastolika rispettivament. Il-bdil medju ta' pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika mal-medda ta' ħin kienet żgħira (< 10 mmHg) u reggħet giet lura għall-linja baži wara sagħtejn.

Effikaċja ta' sildenafil mill-halq f'pazjenti adulti bi pressjoni gholja arterjali pulmonari (PAH)

Studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressjoni gholja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali tal-qalb. Il-pazjenti tpoġġew b'mod każwali f'wieħed minn 4 gruppi ta' trattament; plaċebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg jew sildenafil 80 mg, tlett darbiet kuljum. Minn 278 pazjent fuq baži każwali, 277 pazjent irċievew ta' l-inqas doża waħda tal-medicina li qed tiġi studjata. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet magħmula minn 68 (25 %) raġel u 209 (75 %) mara b'età medja ta' 49 sena (medda: 18-81sena) b'mixja ta' 6 minuti bħala l-linja baži ttestjata fuq 100 u 450 metru

inklużi (medja ta': 344 metru). 175 pazjent (63 %) inklużi ġew dijanjostikati bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja,, 84 (30 %) ġew dijanjostikati b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u 18 (7 %) il-pazjent ġew dijanjostikati b'PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali fil-qalb. Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II ta' WHO (107/277, 39 %) jew III (160/277, 58 %) b'mixja ta' 6 minuti ta' 378 metri u 326 metri rispettivament bħala l-linja bażi; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (1/277, 0.4 %) jew IV (9/277, 3 %) fil-linja bażi. Pazjenti bi frazzjoni ta' *ejection* tal-ventrikola tax-xellug <45 % jew bi frazzjoni ta' tnaqqis fil-ventrikola tax-xellug <0.2 ma ġewx studjati.

Sildenafil (jew placebo) ġie miżjud mat-terapija mhux ewlenija tal-pazjenti li setgħat tinkludi kumbinazzjoni ta' anti-koagulant, digoxin, calcium channel blockers, diuretics jew ossiġenu. L-użu ta' prostacyclin, prostacyclin analogues u endothelin receptor antagonists ma kienx permess bħala terapija miżjuda, u lanqas suppliment ta' arginine. Pazjenti li t-terapija b'bosentan ma ħadmitx fuqhom qabel, ġew esklużi minn dan l-istudju.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimġha 12, fil-mixja ta' 6 minuti (6MWD). Żieda fis-6MWD li kienet statistikament sinifikanti giet osservata fit-3 gruppi ta' doži ta' sildenafil meta mqabbla ma' dawk fuq placebo. Iż-żidiet fis-6MWD minhabba l-placebo kienu ta' 45 metru ($p < 0.0001$), 46 metru ($p < 0.0001$) u 50 metru ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-effett bejn doži differenti ta' sildenafil. Għal pazjenti b'linja bażi ta' 6MWD < 325 m, titjib fl-effikaċja ġie osservat b'doži aktar għoljin (titjib irranġat bil-placebo kien ta' 58 metru, 65 metru u 87 metru għal doži ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament).

Meta kienu analizzati mill-Klassi Funzjonali tal-WHO, żieda fis-6MWD, statistikament sinifikattiva, kienet osservata fil-grupp tad-doża ta' 20mg. Għall-klassi II u III, żidiet korretti bi placebo ta' 49 metru ($p = 0.0007$) u 45 metru ($p = 0.0031$) kienu rispettivament osservati.

It-titjib fis-6MWD beda jidher wara 4 ġimġhat ta' trattament u dan l-effett baqa' jidher fit-8 u fit-12-il ġimġha. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f'sottogruppi skont l-etjoloġija (primarja u PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv), klassi funzjonali tal-WHO, sess, razza, post, medja ta' PAP u PVRI.

Il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu kwalunkwe doża ta' sildenafil laħqu tnaqqis ta' sinifikat statistiku fil-pressjoni arterjali tal-pulmun medja (mPAP) u reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) meta mqabbla ma' dawk fuq placebo. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'mPAP kien ta' -2.7 mmHg ($p=0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) u -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'PVR kien ta' -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) u -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament. Il-perċentwali ta' tnaqqis fit-12-il ġimġha għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID f'PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) kien proporzjonalment ikbar mit-tnaqqis fir-reżistenza sistemika vaskolari (SVR) (7.2 %, 5.9 %, 14.4 %). L-effett ta' sildenafil fuq il-mortalità m'huwiex magħruf.

Perċentwali akbar ta' pazjenti fuq kull doża ta' sildenafil (i.e. 28 %, 36 % u 42 % tas-sugġetti li rċeview doži ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID ta' sildenafil, rispettivament) wrew titjib ta' mill-inqas klassi funzjonali tal-WHO waħda fit-12-il ġimġha meta mqabbel mal-placebo (7%). Il-meded tal-fard rispettivi kienu 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) u 5.75 ($p<0.0001$).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' żmien twil fil-popolazzjoni naive

Pazjenti mdaħħla fl-istudju piviali ta' amministrazzjoni mill-ħalq kienu eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuħa fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin, 87 % tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 207 pazjent kienu trattati b'Revatio fl-istudju piviali, u s-stat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu 96%, 91% u 82%, rispettivament. Sopravvivenza f'pazjenti tal-Klassi Funzjonali II tal-WHO fil-linja bażi fis-snin 1, 2 u 3 kienet ta' 99%, 91%, u 84% rispettivament u għall-pazjenti tal-Klassi Funzjonali III tal-WHO fil-linja bażi kienet 94%, 90%, u 81%, rispettivament.

Effikaċja ta' sildenafil mill-halq f'pazjenti adulti b' PAH (meta jintużaw f'kumbinazzjoni ma' epoprostenol)

Sar studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo fuq 267 pazjent b'PAH li kienu stabbilizzati fuq epoprostenol mogħti ġol-vini. Il-pazjenti b'PAH inkludew dawk bi pressjoni għolja primarja pulmonari u arterjali (212/267, 79 %) u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (55/267, 21 %). Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II (68/267, 26 %) jew III (175/267, 66 %) ta' WHO; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (3/267, 1 %) jew IV (16/267, 6 %) fil-linja bażi; għal xi ftit pazjenti (5/267, 2 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa. Pazjenti ngħataw placebo jew sildenafil (b'titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif itollerat) b'mod każwali f'kumbinazzjoni ma' epoprostenol mogħti ġol-vini.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimgħa 16 fid-distanza koperta f' 6 minuti bil-mixi. Kien hemm benefiċċju ta' sinjifikat statistiku f'sildenafil meta mqabbel mal-placebo. Ġiet osservata zieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minhabba l-placebo ta' 26 metri favur sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p=0.0009$). Għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' ≥ 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 38.4 metri favur is-sildenafil; għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' < 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 2.3 metri favur il-placebo. Għal pazjenti bi PAH primarja, l-effett tat-trattament kien ta' 31.1 metri meta mqabbel ma' 7.7 metri għal pazjenti b'PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv. Id-differenza fir-riżultati bejn dawn is-subgruppi fuq bażi każwali setgħet ġiet b'kumbinazzjoni minhabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta' pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta' sinjifikat statistiku meta mqabbla ma' placebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta' placebo ta' 3.9 mmHg ġie osservat favur sildenafil (95 % CI: -5.7, -2.1) ($p=0.00003$). Il-punt tat-tmiem sekondarju kien meta is-sitwazzjoni klinika tmur għall-aġar kif definita bħala iż-żmien ta' l-ewwel okkorrenza b'mod każwali ta' avveniment kliniku li jmur għall-aġar (mewt, trapjant tal-pulmun, il-bidu tat-terapija bosentan, jew deterjorament kliniku li jeħtieġ bidla fit-terapija epoprostenol). Trattament b'sildenafil dewwem sinifikament iż-żmien biex is-sitwazzjoni klinika ta' PAH meta mqabbla mal-placebo ($p = 0.0074$) tmur għall-aġar. Tlieta u għoxrin sugġett fil-grupp tal-placebo (17.6 %) esperjenzaw avvenimenti kliniċi li marru għall-aġar meta mqabbla mat-tmien sugġetti fil-grupp ta' sildenafil (6.0 %).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' żmien twil fl-isfond tal-istudju ta' epoprostenol

Pazjenti mdaħħla fl-istudju fejn epoprostenol huwa miżjud mat-terapija kienu eliġibbli li jidhlu fi studju estiz b'tikketta miftuħa fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin, 68 % tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 134 pazjent kienu trattati b'Revatio fl-istudju tal-bidu, u l-istat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu ta' 92 %, 81 % u 74 %, rispettivament.

Effikaċja u sigurtà f'pazjenti adulti b'PAH (meta użat flimkien ma' bosentan)

Studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, *double-blind* u kkontrollat bil-placebo, twettaq f' 103 pazjenti li kienu klinikament stabbli b'PAH (WHO FC II and III) li kienu fuq terapija b'bosentan għal minimu ta' tliet xhur. Il-pazjenti b'PAH kienu jinkludu dawk b'PAH primarja, u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal placebo jew għal sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) bl-għoti flimkien ma' bosentan (62.5-125 mg darbtejn kuljum). Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien il-bidla mil-linja bażi f'Ġimgħa 12 fis-6MWD. Ir-riżultati jindikaw li m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja mil-linja bażi fis-6MWD osservata bejn sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) u l-placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 sa 31.12) u 14.08 m (95% CI: -1.78 sa 29.95), rispettivament).

Differenzi fis-6MWD ġew osservati bejn pazjenti b'PAH primarja u b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Għal individwi b'PAH primarja (67 individwu), il-bidliet medji mil-linja bażi kienu 26.39 m (95% CI: 10.70 sa 42.08) u 11.84 m (95% CI: -8.83 sa 32.52) għall-gruppi ta' sildenafil u tal-placebo, rispettivament. Madankollu, għal individwi b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv

(36 individwu) il-bidliet medji mil-linja bażi kienu -18.32 m (95% CI: -65.66 sa 29.02) u 17.50 m għall-gruppi ta' sildenafil u tal-placebo, rispettivament.

B'mod ġenerali, l-avvenimenti avversi kienu ġeneralment simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (sildenafil flimkien ma' bosentan vs bosentan waħdu), u konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà ta' sildenafil meta użat bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Effetti fuq il-mortalità f'adulti b'PAH

Sar studju biex jiġu investigati l-effetti ta' livelli ta' dożi differenti ta' sildenafil fuq il-mortalità f'adulti b'PAH wara l-osservazzjoni ta' riskju oġġla ta' mortalità f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jieħdu doża għolja ta' sildenafil TID, ibbażata fuq il-piż tal-ġisem, meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu doża aktar baxxa fl-estensjoni fit-tul tal-prova klinika pedjatrika.

L-istudju kien wieħed fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi gruppi paralleli fi 385 adult b'PAH. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali fil-proporzjon ta' 1:1:1 għal wieħed minn tliet gruppi ta' dożaġġi (5 mg TID (4 darbiet inqas mid-doża rakkomandata), 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u 80 mg (4 darbiet id-doża rakkomandata)). B'kollox, il-maġġoranza tal-individwi ma kinux ħadu trattament qabel ta' PAH (83.4%). Għall-biċċa l-kbira tal-individwi l-etjoloġija tal-PAH kienet idjopatika (71.7%). L-aktar Klassi Funzjonali komuni tal-WHO kienet il-Klassi III (57.7% tal-individwi). It-tliet gruppi ta' trattament kollha kienu bilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografija fil-linja bażi tal-istorja medika tas-sottogruppi għat-trattament tal-PAH u l-etjoloġija tal-PAH, kif ukoll il-kategoriji tal-Klassi Funzjonali tal-WHO.

Ir-rati tal-mortalità kienu 26.4% (n=34) għad-doża ta' 5 mg TID, 19.5% (n=25) għad-doża ta' 20 mg TID u 14.8% (n=19) bid-doża ta' 80 mg TID.

Popolazzjoni pedjatrika

Pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid

Sar studju kkontrollat bi placebo, randomizzat, double blind, b'żewġ fergħat, bi grupp parallel f'59 tarbija tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn), jew b'nuqqas respiratorju ipossiku (HRF, hypoxic respiratory failure) u f'riskju ta' PPHN b'indiċi ta' ossigenazzjoni (OI, oxygenation index) >15 u <60. L-oġġettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil IV meta miżjud ma' ossidu nitriku li jittiehed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma' iNO waħdu.

Il-punti ta' tmim koprimarji kienu r-rata ta' falliment tal-kura, definita bħala hteġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, hteġa għal ossigenazzjoni tal-membrana ekstrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u żmien fuq kura iNO wara l-bidu ta' medikina ta' studju IV għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura. Id-differenza fir-rati tal-falliment tal-kura ma kinitx statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (27.6% u 20.0% fil-grupp ta' iNO + sildenafil IV u fil-grupp ta' iNO + placebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-medikina tal-istudju IV kien l-istess, bejn wieħed u ieħor 4.1 jiem, għaž-żewġ gruppi ta' kura.

Avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji li feġġew mal-kura ġew irrapporati fi 22 (75.9%) u f'7 (24.1%) individwi fil-grupp tal-kura ta' iNO + sildenafil IV, rispettivament, u fi 19 (63.3%) u f'2 (6.7%) individwi fil-grupp tal-iNO + placebo, rispettivament. L-aktar avvenimenti avversi li feġġew mal-kura rrapportati l-iktar komuni kienu pressjoni baxxa (8 [27.6%] individwi), ipokalemija (7 [24.1%] individwi), anemija u sindrome ta' rtirar wara t-tehid tal-medikina (4 [13.8%] individwi kull wieħed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + sildenafil IV u pnevmotoraci (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, zieda fil-proteina reattiva Ċ, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wieħed) fil-grupp tal-kura iNO + placebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-medja assoluta ta' bijodisponibilità orali hija 41 % (medda 25-63 %). Fl-istudju A1481262 C_{max}, CL u AUC (0-8) ta' 248 ng/ml, 30.3 l/h u 330 ng h/ml, ġew osservati rispettivament. Is-C_{max} u l-AUC (0-8) tal-metabolit N-desmethyl kienu ta' 30.8 ng/ml u 147 ng h/ml, rispettivament.

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{ss}) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara dozi orali ta' 20 mg tlett darbiet kuljum, il-medja fil-koncentrazzjonijiet massimi totali fil-plażma ta' sildenafil fi stat fiss hija bejn wiehed u iehor 113 ng/ml. Sildenafil u l-metabolit maġġur tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni, N-desmethyl, huma bejn wiehed u iehor 96 % marbutin mal-proteini tal-plażma. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni totali tal-medicina.

Bijotrasformazzjoni

Sildenafil huwa mneħhi primarjament mill-iżo-enzimi mikrożomali CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri) tal-fwied. Il-metabolu ċirkulatorju ewlieni jirriżulta minn *N-demethylation* ta' sildenafil. Dan il-metabolu għandu profil selettiv ta' phosphodiesterase simili għal sildenafil u potenza *in vitro* għal PDE5 bejn wiehed u iehor 50 % ta' dik tal-medicina mhux mibdula. Il-metabolu N-desmethyl jiġi metabolizzat iżjed, b'*half life* terminali ta' bejn wiehed u iehor 4 s'ghat. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolu N-desmethyl huma bejn wiehed u iehor 72 % ta' dawk ta' sildenafil wara 20 mg mill-halq tlett darbiet kuljum (li ssarraf f'kontribuzzjoni ta' 36 % għall-effetti farmakoloġiċi ta' sildenafil). L-effett sussegwenti fuq l-effikaċja m'huwiex magħruf. F'voluntiera f'saħħithom, il-livelli fil-plażma tal-metabolit N-desmethyl wara d-dużaġġ mill-vina huma sinifikament inqas minn dawk osservati wara d-dużaġġ mill-halq. Fi stat stabbli, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit N-desmethyl huma approssimativament 16 % versus 61 % ta' dawk ta' sildenafil wara dużaġġ u mill-halq, rispettivament.

Eliminazzjoni

Il-tneħhija totali tal-ġisem ta' sildenafil huwa 41 l/h li jirriżulta f'*half life* fil-fazi terminali ta' 3-5 h. Wara amministrazzjoni orali jew fil-vina, sildenafil jitneħħa b'ħala metaboli b'mod predominanti fl-ippurġar (bejn wiehed u iehor 80 % tad-doża orali amministrata) u f'proporzjon anqas fl-awrina (bejn wiehed u iehor 13 % tad-doża orali amministrata).

Farmakokinetiċi fi gruppi speċjali ta' pazjenti

Anzjani

Voluntiera anzjani b'saħħithom (65 sena jew iżjed) kellhom tneħhija mnaqqsa ta' sildenafil, li jirriżulta f'bejn wiehed u iehor 90 % tal-koncentrazzjonijiet oġhla fil-plażma ta' sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethyl mqabbel ma' dawk li nstabu f'voluntiera żagħżagħ b'saħħithom (18-45 sena). Minħabba differenzi relatati ma' l-età fl-irbit tal-proteini tal-plażma, ż-żieda korrispondenti fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil ħieles kienet ta' bejn wiehed u iehor 40 %.

Insuffiċjenza tal-kliewi

F'voluntiera b'indeboliment ħafif għal moderat tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina = 30-80 ml/min), il-farmakokinetiċi ta' sildenafil ma tiddlux wara li rċievew doża orali waħda ta' 50 mg. F'voluntiera b'indeboliment gravi tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina <30 ml/min), il-tneħhija ta' sildenafil naqas, b'riżultat ta' żidiet medji fil-valuri ta' AUC u C_{max} ta' 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma' voluntiera ta' l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b'mod sinifikanti b' 200 % u 79 % rispettivament f'pazjenti b'indeboliment gravi meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali.

Insuffiċjenza tal-fwied

F'voluntiera b'ċirożi ħafifa għal moderata tal-fwied (Child-Pugh A u B) il-tneħhija ta' sildenafil tnaqqas, u rriżulta f'żidiet fl-AUC (84 %) u C_{max} (47 %) mqabbel ma' voluntiera ta' l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b'mod sinifikanti b' 154 % u 87 % rispettivament f'suġġetti b'ċirożi meta mqabbla ma'

pazjenti b'funzjoni renali normali. Il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi ħsara severa tal-fwied ma ġewx studjati.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, il-konċentrazzjoni medja fissa kienet ta' 20-50 % oġhla, fuq il-medda ta' dożi mill-ħalq li kienu qegħdin jiġu investigati ta' 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Kien hemm irduppar ta' C_{min} meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tneħħija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali oġhla ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Informazzjoni li mhiex klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

Fi frieh ta' firien li kienu trattati kemm qabel kif ukoll wara t-twelid b'60 mg/kg sildenafil, kien hemm tnaqqis fin-numru ta' frieh, piż iżgħar tal-frieh fl-ewwel ġurnata u tnaqqis fis-sopravivenza wara 4 ijiem, f'espożizzjonijiet ta' bejn wieħed u iehor ħamsin darba l-espożizzjoni mistennija fil-bnedmin ta' 10 mg tlett darbiet kuljum fill-vina. Fl-istudji li mhumiex kliniċi, l-effetti dehru wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' l-esponimenti lill-bniedem, li juru ftit li xejn relevanza għall-użu kliniku.

Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi, possibilmment b'relevanza għall-użu kliniku, f'animali f'livelli ta' esponiment klinikament relevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Glukosju
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra jew dilwenti li jingħataw ġol-vini għajr dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kull pakkett fih kunjett wieħed ta' 20 ml, ċar u tal-ħġieġ tat-tip I, b'tapp ta' gomma chlorobutyl u sigill ta' l-aluminjum.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali ma' għandux bżonn ta' dilwizzjoni jew rikostituzzjoni qabel l-użu.

Kunnett ta' 20 ml fih 10 mg ta' sildenafil (bħala citrate). Id-doża rakkomandata ta' 10 mg għandha bżonn volum ta' 12.5 ml, sabiex tkun amministrata fil-vina kollha f'daqqa.

Kompatibilità kimika u fiżika għet muriġa mid-dilwenti li ġejjin:

soluzzjoni ta' 5% ta' glucose
soluzzjoni ta' 9mg/mL 0.9% ta' sodium chloride
soluzzjoni ta' Lactated Ringer's
soluzzjoni ta' 5% ta' glucose/0.45% ta' sodium chloride
soluzzjoni ta' 5% ta' glucose/lactated Ringer's
soluzzjoni ta' 5% ta' glucose/20 mEq ta' potassium chloride

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Ottubru 2005
Data ta' l-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Wara ir-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni orali fih 10 mg ta' sildenafil (bħala citrate).
Flixkun wiehed ta' suspensjoni orali rikostitwita (112 ml) fih 1.12 g ta' sildenafil ((bħala citrate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita fih 250 mg ta' sorbitol.

Kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita fih 1 mg ta' sodium benzoate.

Għal-lista kompleta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni orali

Trab abjad għall-offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata bħala Klassi Funzjonali II u III tal-WHO, biex itejjeb il-kapaċità għall-eżerċizzju. Intweriet effikaċja fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv.

Popolazzjoni Pedjatrika

Trattament ta' pazjenti pedjatriċi ta' età ta' bejn sena u 17-il sena bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. L-effikaċja f' termini ta' titjib tal-kapaċità ta' l-eżerċizzju jew l-omodinamiċi tal-pulmun għet murija fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif jingħata

Trattament għandu jinbada biss u jiġi immonitorjat minn tabib b'esperjenza fi trattament tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. F'każ ta' deterjorament kliniku minkejja trattament b'Revatio, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi.

Pożoloġija

Użu fl-adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 20 mg tlett darbiet kuljum (TID). It-tobba għandhom javżaw lill-pazjenti li jinsew jiehdu Revatio biex jiehdu doża mill-aktar fis possibli mbagħad ikomplu bid-doża normali. Pazjenti m'għandhomx jiehdu doża doppja biex ipattu għad-doża nieqsa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika (Età ta' bejn sena u 17-il sena)

Id-doża rakkomandata f'pazjenti li jiżnu ≤ 20 kg hija ta' 10 mg (1 ml ta' suspensjoni orali rikostitwita) tlett darbiet kuljum u f'pazjenti li jiżnu > 20 kg id-doża rakkomandata hija ta' 20 mg (2 ml ta' suspensjoni orali rikostitwita) tlett darbiet kuljum. Doži aktar għoljin mhumiex rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Użu f'pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali oħra

B'mod ġenerali, kull aġġustament fid-doża għandu jiġi amministrat biss wara valutazzjoni attenta tar-riskju-benefiċċju. Aġġustament ta' tnaqqis għal 20mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat meta sildenafil jingħata lill-pazjenti li qed jiehdu inibituri ta' CYP3A4, bħal erythromycin jew saquinavir. Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20mg darba kuljum hija rakkomandata f'każijiet ta' amministrazzjoni flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4 aktar b'saħħithom bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone. Għall-użu ta' sildenafil ma l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4, ara sezzjoni 4.3. Jista' jkun hemm il-hteġa ta' aġġustamenti fid-doża ta' sildenafil meta dan ikun amministrat flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Użu fl-anzjani (≥ 65 sena)

Aġġustamenti fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti anzjani. L-effikaċja klinika, imkejla b'mixja ta' 6 minuti tista' tkun inqas f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment renali, inkluż indeboliment renali ta' natura gravi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju-benefiċċju imma biss jekk it-terapija ma tkunx ġiet ittollerata sew.

Indeboliment epatiku

Aġġustamenti inizjali fid-doża m'humiex meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment epatiku (Child-Pugh klassi A u B). Aġġustament ta' tnaqqis fid-doża għal 20 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju benefiċċju, iżda biss jekk it-terapija ma tkunx ġiet ittollerata sew.

Revatio huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment renali ta' natura gravi (Child-Pugh klassi C), (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika (tfal li għandhom inqas minn sena u trabi tat-twelid)

Lil hinn mill-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, sildenafil m'għandux jintuża fi trabi tat-twelid li jkollhom pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-trabi tat-twelid minhabba li r-riskji jgħlbu l-benefiċċji (ara sezzjoni 5.1). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Revatio għal kundizzjonijiet oħra fi tfal ta' anqas minn sena għadha ma ġietx stabbilita. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Twaqqif tat-trattament

Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-twaqqif f'daqqa ta' Revatio m'huwiex assoċjat ma' aggravar rebound tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. Madankollu, biex tiġi evitata l-okkorrenza li tista' sseħħ ta' deterjorament kliniku f'daqqa waqt il-waqfien tat-trattament, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis bil-mod il-mod. Huwa rrakomandat monitoraġġ intensiv waqt il-perijodu ta' twaqqif.

Metodu ta' kif jingħata

Revatio trab għal suspensjoni orali huwa għal użu orali biss. Is-suspensjoni orali rikostitwita (suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-għeneb) għandha tittiehed b'differenza ta' bejn wiehed u ieħor 6 sa 8 sigħat bejn doża u oħra mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Qabel ma tiġbed id-doża meħtieġa, ħawwad il-flixxkun sew għal mhux anqas minn 10 sekondi.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi eċċipjenti mniżżla f'sezzjoni 6.1.

Amministrazzjoni flimkien ma' donaturi ta' nitric oxide (bħal amyl nitrate) jew nitrati ta' kull għamla, minhabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikata għax hemm il-possibbiltà li dan iwassal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5).

Kumbinazzjoni ma' l-aktar inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li tilfu l-vista f'għajnejh minhabba newropatija anterjuri iskimika, mhux arterika ta' l-għajnejh (NAION), sew jekk dan l-episodju għara wara espożizzjoni għal inibitur ta' PDE5 kif ukoll jekk le (ara sezzjoni 4.4).

Is-sigurtà ta' sildenafil ma' gietx studjata f'dawn is-sotto gruppi ta' pazjenti li għejjin u għalhekk l-użu tiegħu huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom:

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta' puplesija jew infart mijokardijaku,

Pressjoni baxxa hafna u severa fil-bidu (pressjoni ta' < 90/50 mmHg).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja ta' Revatio ma' gietx stabbilita f'pazjenti bi pressjoni għolja ta' natura gravi fl-arterji tal-pulmun (klassi funzjonali IV). Jekk is-sitwazzjoni klinika tiddeterjora, it-terapija li huma rakkomandati fl-istat gravi tal-marda (eż. epoprostenol) għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.2). Il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ma' gietx stabbilit f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ta' klassi funzjonali I evalwata skont il-WHO.

Saru studji b'sildenafil fuq forum ta' pressjoni għolja arterjali fil-pulmun relatati ma' forum ta' PAH assoċjati ma' mard tat-tessut konnettiv primarju (idjopatiku) jew ma' mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' sildenafil f'forum oħra ta' PAH mhuwiex rakkomandat.

Fl-istudju pedjatriku ta' estensjoni fit-tul, kienet osservata zieda fl-imwiet ta' pazjenti amministrati dożi aktar għoljin minn dawg rakkomandati. Għalhekk dożi aktar għoljin minn dawg rakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (Ara wkoll Sezzjoni 4.2 u 5.1).

Retinitis pigmentosa

Is-sigurtà ta' sildenafil ma' gietx studjata f'pazjenti b'mard magħruf digenerattiv u ereditarju tar-retina bħal *retinitis pigmentosa* (minoranza ta' dawn il-pazjenti għandhom mard ġenetiku ta' phosphodiesterases retinali) u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott mediċinali m'huwiex rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b'kawtela jekk il-pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati hażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief għal moderati ta' sildenafil, per-eżempju pazjenti bi pressjoni baxxa, pazjenti b'nuqqas ta' likwidi, pazjenti b'imblukkar gravi tal-ventrikola tax-xellug jew bis-sistema awtonomika li ma tkunx qed taħdem sew (ara sezzjoni 4.4).

Fatturi ta' riskju kardjovaskulari

F'esperjenza ta' wara tqegħid fis-suq ta' sildenafil għal disturbi fl-erezzjoni maskili, ġew rapportati każi kardjovaskulari serji marbuta ma' l-użu fl-istess waqt ta' sildenafil, fosthom infart mijokardijaku, angina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, aritmja ventrikulari, emorragija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti, iżda mhux kollha, kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari minn qabel. Hafna każi ġew rapportati li għaw matul jew ftit wara rapport sesswali u ftit ġew rapportati li għaw wara l-użu ta' REVATIO mingħajr attività sesswali. Mhux possibbli jiġi determinat jekk dawn il-każi humiex relatati direttament ma' dawn il-fatturi jew ma' fatturi oħra.

Prijapiżmu

Sildenafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrosi fil-korpus kavernożum jew il-marda ta' *Peyronie*), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jagħmluhom predisposti għal prijapiżmu (bħal anemija tas-*sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Erezzjonijiet fit-tul u prijapiżmu ġew irrappurtati b'sildenafil f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fil-każ ta' erezzjoni li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, il-pazjent għandu jfittex għajnunha medika immedjatament. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ikkurat immedjatament, tista' tirriżulta ħsara fit-tessut tal-pene u telf permanenti fil-potenza (ara sezzjoni 4.8).

Kriżi vaso-okklusiva f'pazjenti b'anemija tas-sickle cell

Sildenafil m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun konsegwenza tal-anemija tas-*sickle cell*. Fi studju kliniku, rapporti ta' avvenimenti ta' kriżijiet vaso-okklusivi fejn kien meħtieġ dħul fl-isptar kienu aktar komuni f'pazjenti li qed jirċievu Revatio meta mqabbla ma' dawk li qed jirċievu l-plaċebo. Dan irriżulta fi twaqqif qabel il-waqt ta' dan l-istudju.

Avvenimenti viżwali

Każijiet ta' difetti fil-vista ġew irrappurtati b'mod spontanju b'konnessjoni ma' kura b'sildenafil u inibituri oħrajn ta' PDE5. Każijiet ta' newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajnejn, kundizzjoni rari, ġew irrappurtati b'mod spontanju fi studju osservazzjonali b'konnessjoni ma' kura b'sildenafil u inibituri oħrajn ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li f'każ li f'daqqa waħda jiżviluppa difett fil-vista, dawn għandhom jieqfu jiehdu Revatio immedjatament u terapija alternattiva għandha tkun ikkunsidrata (ara sezzjoni 4.3).

Alpha blockers

Hija rakkomandata kawtela meta sildenafil jingħata lil pazjenti li qed jiehdu xi alpha blocker minħabba li ko-amministrazzjoni tista' twassal għal pressjoni baxxa sintomatika f'individwi suxxettibbli (ara sezzjoni 4.5). Biex jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa posturali, pazjenti għandhom ikunu emodinamikament stabbli fuq kura ta' alpha blockers qabel ma jinbada t-trattament b'sildenafil. Barra minn hekk, tobbja għandhom jgħarrfu lill-pazjenti tagħhom fuq il-passi li jridu jiehdu f'każ li jkollhom sintomi ta' pressjoni baxxa posturali.

Mard ta' fsada

Studji bi plejtlits umani jindikaw li sildenafil isahħaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta' sodium nitroprusside *in vitro*. M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta' l-amministrazzjoni ta' sildenafil f'pazjenti b'mard ta' fsada (tnixxija tad-demem) jew ulċera attiva fl-istonku. Għalhekk sildenafil għandu jiġi amministrat biss lil dawn il-pazjenti wara eżami bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Antagonisti għall-vitamina K

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun, jista' jkun hemm potenzjal għal żieda fir-riskju ta' emorraġġja meta sildenafil jinbada f'pazjenti li diġà qed jużaw antagonista għall-vitamina K, b'mod partikolari f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun sekondarja għall-mard tat-tessut konnettiv.

Mard tal-imblukkar tal-vini

L-ebda dejta m'hija disponibbli b'sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-imblukkar tal-vini tal-pulmun. Madankollu, każijiet ta' edema pulmonarja li tista' tkun fatali ġew rapportati b'vażodilataturi (l-iktar prostacyclin) meta ntużaw f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edema fil-pulmun meta sildenafil jiġi amministrat lil pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun, il-possibilita ta' mard assoċjat ta' imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih sorbitol, li huwa sors ta' fructose. Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI) m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih 1 mg sodium benzoate f'kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita. Benzoates jistgħu jżidu l-livelli ta' bilirubina mhux konjugata billi l-bilirubina titneħħa mill-albumina, li jista' jżid is-suffejra fit-trabi tat-twelid. Iperbilirubinemija fit-trabi tat-twelid tista' twassal għal kernikterus (depożiti ta' bilirubina mhux konjugata fit-tessut tal-moħħ) u għal enċefalopatija.

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita. Pazjenti fuq dieta b'tehid ta' ammonj baxx ta' sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

L-użu ta' sildenafil ma' bosentan

L-effikaċja ta' sildenafil f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan għada ma gietx murija b'mod konklussiv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

L-użu fl-istess hin ma' inibituri oħrajn ta' PDE5

Is-sigurtà u effiċjenza tal-użu ta' sildenafil ma' inibituri oħrajn ta' PDE5, inkluż Viagra, f'pazjenti b'PAH ma' għewx studjati u għalhekk l-użu ta' dan it-taħlit mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sildenafil

Studji in vitro

Il-metaboliżmu ta' sildenafil iseħħ l-aktar permezz ta' l-iżoformi ta' ċitokromju P450 (CYP) 3A4 (rotta ewlenija) u 2C9 (rotta minuri). Għalhekk, l-inibituri ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta' sildenafil u l-indutturi ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jżidu t-tneħħija ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3.

Studji in vivo

Amministrazzjoni ta' sildenafil mill-ħalq flimkien ma' epoprostenol mill-vina gie valutat (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil amministrat flimkien ma' trattamenti oħra għall-pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (eż. ambrisentan, iloprost) ma gietx studjata fi studji kliniċi kkontrollati. Fil-każ ta' amministrazzjoni fl-istess hin, hija rrakkomandata l-kawtela.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sildenafil meta amministrat ma' inibituri ta' PDE5 ma gietx studjata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.4).

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn taġrif ta' prova klinika fuq il-pressjoni għolja arterjali fil-pulmun indikat tnaqqis fit-tneħħija ta' sildenafil u/jew żieda fil-biodisponibilità orali meta jiġu ko-amministrati ma' substrat ta' CYP3A4 u meta jiġu kkombinati substrati ta' CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-uniċi fatturi b'impatt ta' sinifikat statistiku fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun. L-espożizzjoni għal sildenafil f'pazjenti fuq substrati ta' CYP3A4 u substrati ta' CYP3A4 flimkien ma' beta-blockers kienet ta' 43 % u 66 % oġhla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet oġhla fuq doża ta' 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' espożizzjoni ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Din il-medda ta' koncentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta' sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (hlief ma' l-aktar inibituri qawwija ta' CYP3A4 eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

Indutturi ta' CYP3A4 dehru li għandhom impatt sostanzjali fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun, u dan gie kkonfermat fi studju *in vivo* ta' l-interazzjoni ma' l-induttur ta' CYP3A4 bosentan.

L-ghoti fl-istess hin ta' bosentan (induttur moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u possibbilment ta' CYP2C19) 125 mg darbtejn kuljum ma' sildenafil 80 mg tlett darbiet kuljum (fi stat fiss) moghtija flimkien ghal 6 ijiem f'voluntiera b'sahhithom irrizulta fi tnaqqis ta' 63 % fl-AUC ta' sildenafil. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta b'sildenafil minn pazjenti adulti b'PAH fi provi klinici li kienu jinkludu studju ta' 12-il gimgha biex tigi evalwata l-effikacija u s-sigurtà ta' sildenafil 20 mg orali tliet darbiet kuljum meta miżjud ma' doża stabbli ta' bosentan (62.5 mg – 125 mg darbtejn kuljum), indikat tnaqqis fl-esponiment ghal sildenafil meta moghti flimkien ma' bosentan, bhal dak osservat f'voluntiera b'sahhithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-effikacija ta' sildenafil ghandha tkun immonitorjata mill-qrib f'pazjenti li qed jużaw induttori qawwijin ta' CYP3A4 fl-istess hin, bhal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort u rifampicin.

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti hafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma' sildenafil (100 mg doża wahda) irrizultat f'żieda ta' 300 % (4 darbiet) fis- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 1000 % (11-il darba) fl-AUC tal-plażma ta' sildenafil. F'24 siegħa, l-livelli tal-plażma ta' sildenafil kienu għadhom bejn wiehed u iehor 200 ng/ml, imqabblin ma' bejn wiehed u iehor 5 ng/ml meta sildenafil ingħata wahdu. Dan huwa konsistenti ma' l-effetti sinifikanti ta' ritonavir fuq varjeta wiesgħa ta' substrati ta' P450. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetici ta' ritonavir. Bażata fuq dawn ir-riżultati farmakokinetici il-ko-amministrazzjoni ta' sildenafil ma' ritonavir hija kontra-indikata f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja fil-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease saquinavir, inibitur ta' CYP3A4, fi stat fiss (1200 mg tlett darbiet kuljum) ma' sildenafil (100 mg doża wahda) irrizultat f'żieda ta' 140 % fis- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 210 % fl-AUC ta' sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetici ta' saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-doži, ara sezzjoni 4.2.

Meta doża wahda ta' 100 mg sildenafil giet amministrata ma' erythromycin, inibitur moderat ta' CYP3A4, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum għal 5 jiem), kien hemm żieda ta' 182 % fis-*systemic exposure* (AUC) ta' sildenafil. Għal rakommandazzjonijiet tad-doži, ara sezzjoni 4.2. F'voluntiera rgħiel b'sahhithom, ma kienx hemm evidenza ta' xi effett ta' azithromycin (500 mg kuljum għal 3 jiem) fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni fissa ta' l-AUC, C_{max} u t_{max} , jew il-*half life* ta' wara ta' sildenafil jew il-metabolu principali tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża. Cimetidine (800 mg), inibitur ta' ċitokromju P450 u inibitur ta' CYP3A4 mhux specifiku, wassal għal żieda ta' 56 % fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' sildenafil meta ko-amministrat ma' sildenafil (50 mg) fuq voluntiera b'sahhithom. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża.

Huwa mistenni li l-aktar inibituri qawwijin ta' CYP3A4, bhal ketoconazole u itraconazole jagħtu effetti simili għal dawk ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.3). Inibituri ta' CYP3A4 bhal clarithromycin, telithromycin u nefazodone huma mistennija li jkollhom effett medju, bejn dak ta' ritonavir u inibituri ta' CYP3A4 bhal Saquinavir jew erythromycin, hija assunta żieda fl-espożizzjoni ta' seba' darbiet iktar. Għalhekk huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża meta jintużaw inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

Analizi tal-farmakokinetici tal-popolazzjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuggerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta' beta blockers f'kombinazzjoni ma' substrati ta' CYP3A4 tista' tirriżulta f'żieda addizzjonali fl-espożizzjoni ta' sildenafil meta mqabbla ma' amministrazzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 wahidhom.

Il-meraq tal-grejpfrut huwa inibitur dgħajjef tal-metaboliżmu ta' CYP3A4 li jseħh fis-superfiċje ta' gewwa tal-musrana u jista' jwassal għal żidiet modesti fil-livelli tal-plażma ta' sildenafil. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża imma l-użu ta' sildenafil flimkien mal-meraq tal-grejpfrut mhux rakkomandat.

Doża wahda ta' medicina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponibilità ta' sildenafil

L-ghoti fl-istess hin ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg) m'affettwax il-farmakokinetiċi ta' sildenafil.

Nicorandil huwa ibridu ta' attivatur tal-potassium channels u nitrate. Minhabba il-komponent ta' nitrate, hemm potenzjal ta' interazzjoni serja ma' sildenafil (ara sezzjoni 4.3).

Effetti ta' sildenafil fuq prodotti mediċinali ohra

Studji in vitro

Sildenafil huwa inibitur dgħajef ta' ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

M'hemmx informazzjoni dwar l-interazzjoni bejn sildenafil u inibituri ta' phosphodiesterase mhux speċifiċi bħal theophylline jew dipyridamole.

Studji in vivo

Ma ntwerewx interazzjonijiet sinifikanti meta sildenafil (50 mg) kien ko-amministrat ma' tolbutamide (250 mg) jew ma' warfarin (40 mg), fejn it-tnejn li huma jigu metabolizzati minn CYP2C9.

Sildenafil ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-espożizzjoni għal atorvastatin (żieda fl-AUC ta' 11 %), li jissuggerixxi li sildenafil ma fihx effett klinikament relevanti fuq CYP3A4.

L-ebda interazzjonijiet ma' ġew osservati bejn sildenafil (doża waħda ta' 100 mg) u acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) ma saħħaħx iż-żieda fil-hin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicylic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ma saħħaħx l-effetti ipotensivi ta' l-alkoħol f'voluntiera b'saħħithom b'medja ta' l-oġhla livelli ta' alkoħol fid-demm ta' 80 mg/dl.

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom sildenafil b'ammont stabbli (80 mg tlett darbjet kuljum) irriżulta f'żieda ta' 50 % fl-AUC ta' bosentan (125 mg darbjet kuljum).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studju ta' pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan fl-isfond (62.5 mg – 125 mg darbjet kuljum) indikat żieda fl-AUC ta' bosentan (20% (95% CI: 9.8 - 30.8) meta mogħti flimkien ma' sildenafil fl-istat fiss (20 mg tliet darbjet kuljum) ta' qawwa iżgħar milli minn dik li dehret f'voluntiera b'saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbjet kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju speċifiku fuq l-interazzjonijiet, fejn sildenafil (100 mg) ingħata ma' amoldipine f'pazjenti bi pressjoni għolja, kien hemm tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni supine systolic tad-demm ta' 8 mmHg. It-tnaqqis addizzjonali korrespondenti ma' pressjoni għolja supine diastolic kienet ta' 7 mmHg. Dan it-tnaqqis addizzjonali fil-pressjoni tad-demm kien ta' daqs simili għal dak li deher meta sildenafil ġie amministrat waħdu lil voluntiera f'saħħithom.

Fi tlett studji speċifiċi fuq interazzjonijiet bejn droga u droga, l-alpha blocker doxazosin (4 mg u 8 mg) u sildenafil (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi iperplazja beninn tal-prostata (BPH) stabilizzati b'kura b'doxazosin. F'dawn il-popolazzjonijiet ta' l-istudju, ġie osservat tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni *supine systolic* u l-pressjoni *diastolic* ta' 7/7 mmHg, 9/5 mmHg u 8/4 mmHg, rispettivament, u tnaqqis addizzjonali medju fil-pressjoni tad-demm bil-wieqfa ta' 6/6 mmHg, 11/4 mmHg u 4/5 mmHg rispettivament. Meta sildenafil u doxazosin ġew amministrati flimkien lil pazjenti stabilizzati fuq doxazosin, kien hemm rapporti mhux frekwenti ta' pazjenti li esperjenzaw sintomi ta' pressjoni baxxa minhabba l-pożizzjoni. Dawn ir-rapporti jinkludu sensazzjoni ta' sturdament qawwi u ta' sturdament hafif, imma mhux sinkope. Għoti fl-istess hin ta' sildenafil lil pazjenti li qed jieħdu terapija ta' alpha-blockers jista' jwassal għal tnaqqis fil pressjoni f'persuni suxxettibbli (ara sezzjoni 4.4).

Sildenafil (100 mg) ma affettwax il-farmakokinetiċi fi stat fiss ta' l-inibitur ta' HIV protease, saquinavir, li huwa sustrat/inibitur ta' CYP3A4.

Konsistenti ma' l-effetti maghrufa tiegħu fuq il-pathway nitric oxide / cGMP (ara sezzjoni 5.1), sildenafil intwera li jsahħah l-effetti ipotensivi tan-nitrati, u għalhekk il-ko-amministrazzjoni tiegħu ma' donaturi ta' nitric oxide jew nitrati f'xi forma oħra hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).

Riociguat

Studji qabel l-użu kliniku wrew zieda fl-effett li titbaxxa l-pjessjoni sistemika tad-demem meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, ġie muri li riociguat jżid l-effetti ipotensivi tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-tehid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-tehid fl-istess hin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Sildenafil ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli tal-plażma ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 µg u levonorgestrel 150 µg).

Iż-zieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pjessjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikament akbar fil-pjessjoni tad-demem meta mqabbel mal-ġhoti ta' sacubitril/valsartan waħdu. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta sildenafil jinbeda f'pazjenti ttrattati b' sacubitril/valsartan.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u Treddiġh

Nisa li jistgħu jōhorgħu tqal u kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba nuqqas ta' informazzjoni tal-effetti ta' Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhuwiex rakkomandat fin-nisa li jistgħu jōhorgħu tqal sakemm ma jintużawx ukoll miżuri xierqa ta' kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif fuq l-użu ta' sildenafil f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu. Studji fl-annimali wrew tossiċità fir-rigward ta' l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba in-nuqqas ta' tagħrif, Revatio m'għandux jintuża f'nisa tqal sakemm dan ma jkunx assolutament neċessarju.

Treddiġh

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa li kienu qed ireddgħu. Tagħrif minn mara waħda li kienet qed tredda' jindika li sildenafil u l-metabolit attiv tiegħu N-desmethylsildenafil jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna. M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta' twelid li qegħdin jiġu mreddgħin, iżda l-ammonti iġestiti mhumiex mistennija li jikkawżaw xi effett avvers. Il-preskriventi għandhom jivvalutaw b'attenzjoni il-ħtieġa klinika tal-omm għal sildenafil u kwalunkwe effett avvers potenzjali fuq il-wild li qiegħed jiġi mredda'.

Fertilità

Informazzjoni mhux klinika bbażata fuq studji konvenzjonali ta' fertilità wriet li ma hemm l-edba periklu speċjali għal bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Revatio għandu influwenza moderata fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

Minhabba li ġew rappurtati sturdament u viżjoni mibdula fi provi kliniċi b'sildenafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreaġixxu għal Revatio, qabel ma jsuqu jew jużaw xi magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi placebo ta' kif jahdem Revatio fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 207 pazjent ġew trattati b'mod każwali b'dożi ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID ta' Revatio u 70 pazjent li ngħataw il-placebo b'mod każwali. Il-frekwenza totali tat-twaqqif ta' sildenafil f'pazjenti trattati b'dożi ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID kienet ta' 2.9 %, 3.0 % u 8.5 % rispettivament, meta mqabbla ma' 2.9 % tal-placebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju piviali, 259 dahlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Dożi sa 80 mg tlett darbiet kuljum (4 darbiet id-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum) ġew amministrati u wara 3 snin, 87% minn 183 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fi studju piviali kkontrollat bi placebo fuq Revatio bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti ġol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 134 pazjent ġew trattati b'Revatio (f'tirazzjoni fissa minn 20 mg għal 40 mg u mbagħad 80 mg, tlett darbiet kuljum, kif ittollerat) u epoprostenol, u 131 pazjent ġew trattati bi placebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta' 16-il ġimgħa. Il-frekwenza totali ta' waqfien f'pazjenti trattati b'sildenafil/epoprostenol minhabba effetti avversi kienet ta' 5.2 % meta mqabbla ma' 10.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Rapporti ġodda ta' reazzjonijiet avversi, li għaw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta' sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, kongestjoni fl-immieher, għaraq bil-lejl, uġiġh fid-dahar u nixfa fil-halq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġiġh ta' ras, fwawar, uġiġh fl-estremijiet u edema ġew innutati fi frekwenza oġhla f'pazjenti ttrattati b'sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 dahlu f'estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Dożi sa 80 mg TID ġew amministrati u wara 3 snin, 68% minn 133 pazjent kienu qed jirċievu Revatio 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fiż-żewġ studji ikkontrollati bi placebo effetti negattivi kienu ġeneralment ta' serjetà hafifa għal moderata. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati (iktar jew daqs 10 %) b'Revatio meta mqabbel mal-placebo kienu uġiġh ta' ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġiġh fl-estremijiet.

Fi studju biex jiġu evalwati l-effetti ta' livelli ta' dożi differenti ta' sildenafil, id-data dwar is-sigurtà għal sildenafil 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u għal sildenafil 80 mg TID (4 darbiet id-doża rakkomandata), kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' sildenafil fi studji preċedenti dwar PAH fl-adulti.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li għaw f' > 1 % tal-pazjenti ttrattati b'Revatio u li kienu iktar frekwenti (> 1 % differenza) b'Revatio fl-istudju piviali jew fis-sett ta' taġġrif ikkombinat ta' Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi placebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f'dożi ta' 20, 40 jew 80 mg TID huma mnizżla f'Tabella 1 hawn taħt f'sezzjonijiet ta' frekwenza (komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $\leq 1/100$) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà ta' tagħhom.

Rapporti minn esperjenzi wara t-tqegħid fuq is-suq huma mnizżlin f'ittri korsivi.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn studji ta' sildenafil ikkontrollati bi placebo f'PAH u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni	cellulite, influwenza, bronkite, sinusite, rinite, gastroenterite

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni	anemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni Komuni	ritenzjoni tal-likwidi
Disturbi psikjatriċi Komuni	insomnja, ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni ħafna Komuni	uġiġħ ta' ras emikranja, roġħda, parasiteżija, sensazzjoni ta' ħruq, ipoesteżja
Disturbi fl-ghajnejn Komuni	emorroġija retinali, tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sjanopsja, irritazzjoni fl-ghajnejn, iperimija fl-ghajnejn
Mhux komuni	tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-ghajnejn
Mhux magħruf	<i>Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-ghajnejn (NAION)*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina*, difett fil-kamp visiv*</i>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni	vertigo
Mhux magħrufa	<i>telf ta' smiġħ f'daqqa</i>
Disturbi vaskulari Komuni ħafna	Fwawar
Mhux magħrufa	<i>Pressjoni baxxa</i>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni	epistassi, sogħla, kongestjoni fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna	dijarea, dispepsja
Komuni	gastrite, marda tal-gastrooesophageal reflux, murliti, nefha fl-istonku, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda Komuni	alopecċja, eritema, għaraq bil-lejl
Mhux magħruf	<i>raxx</i>
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue Komuni ħafna	uġiġħ fl-estrematijiet
Komuni	mijaġġja, uġiġħ fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni	Ematurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni	emorraġija fil-pene, ematospermia, gynaecomastia
Mhux magħrufa	<i>prijapiżmu, zieda fl-erezzjonijiet</i>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni	deni

*Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati minn pazjenti li kienu qed jieħdu sildenafil għat-trattament ta' disturbi fl-erezzjoni fl-irġiel (MED).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo ta' Revatio f'pazjenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 174 pazjent kienu ttrattati tlett darbiet kuljum b'doża baxxa (10 mg f'pazjenti ta' > 20 kg; l-ebda pazjent ta' ≤ 20 kg ma gie mogħti d-doża baxxa), jew b'doża medja (10 mg f'pazjenti ta' ≥ 8-20 kg; 20 mg f'pazjenti ta' ≥ 20-45 kg; 40 mg f'pazjenti ta' > 45 kg) jew b'doża għolja (20 mg f'pazjenti ta' ≥ 8-20 kg; 40 mg f'pazjenti ta' ≥ 20-45 kg; 80 mg f'pazjenti ta' > 45 kg) ta' Revatio filwaqt li 60 pazjent kienu ttrattati bil-plaċebo.

Il-profil tar-reazzjonijiet avversi f'dan l-istudju pedjatriku kien ġeneralment konsistenti ma dak fl-adulti (ara t-tabella hawn fuq). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li sehħew (bi frekwenza ta' ≥ 1%) f'pazjenti li kienu qed jiehdu Revatio (doži kkombinati) u bi frekwenza > 1 % meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jiehdu plaċebo kienu deni, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (kull waħda 11.5%), rimettar (10.9%), zieda fl-erezzjonijiet (inkluż erezzjonijiet spontanji tal-pene f'pazjenti rġiel) (9.0%), dardir, bronkite (kull waħda 4.6%), farinġite (4.0%), imħat (3.4%), u pneumonja, rinite (kull waħda 2.9%).

Mill-234 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 suġġett ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu qed jirċievu terapija attiva b'sildenafilil komplew fuq l-istess kors ta' trattament, filwaqt li daww fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir ġew assenjati mill-ġdid għal trattament b'sildenafilil b'mod każwali. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati tul l-istudji li dam żmien qasir u daww fit-tul kienu ġeneralment simili għal daww osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'>10% tal-229 suġġett trattati b'sildenafilil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġiġh ta' ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), farinġite (18%), deni (17%), dijarea (15%), u influwenza, epistassi (12% kull wiehed). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew ikkunsidrati li kienu minn ħfief sa moderati fis-severità.

Avvenimenti avversi serji kienu rrappurtati f'94 (41%) suġġett minn 229 suġġett li qed jirċievu sildenafilil. Mill-erbgha u disghin suġġett li rrappurtaw avveniment avvers serju, 14/55 (25.5%) suġġett kienu fil-grupp tad-doża baxxa, 35/74 (47.3%) kienu fil-grupp tad-doża medja, u 45/100 (45%) kienu fil-grupp tad-doża għolja. L-aktar avvenimenti avversi serji komuni li sehħew bi frekwenza ta' ≥ 1 % f'pazjenti li qed jirċievu sildenafilil (doži kkombinati) kienu pneumonja (7.4%), falliment kardijaku, pressjoni għolja fil-pulmun (5.2% f'kull wiehed), infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (3.1% f'kull wiehed), falliment ventrikulari fin-naħa tal-lemin, gastroenterite (2.6% f'kull wiehed), ħass ħażin, bronkite, bronko-pneumonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wiehed), uġiġh fis-sider, thassir tas-sniien (1.7% f'kull wiehed), u xokk kardjoġeniku, gastroenterite virali, infezzjoni fit-tratt urinarju (1.3% f'kull wiehed).

Kien ikkunsidrat li l-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu relatati mat-trattament, enterokolite, konvulżjoni, ipersensittività, stridor, nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, truxija newrosensorja u aritmija ventrikulari.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji ta' voluntiera b'doża waħda, ta' doži sa 800 mg, reazzjonijiet avversi kienu simili għal daww li ġraw b'doži iżgħar, iżda r-rati ta' incidenza u s-severità żdiedu. Doži singli ta' 200 mg iriżultaw f'żieda fl-incidenza ta' reazzjonijiet avversi (uġiġh ta' ras, ħmura, sturdament, dispepsja, kongestjoni nażali, u vista mibdula).

F'kaži ta' doża eċċessiva, miżuri normali ta' support għandhom jingħataw kif meħtieġ. Dijalizi tal-kliwi mhux mistennija li thaffef il-tneħħija għax sildenafil huwa marbut b'mod qawwi ma' proteini tal-plażma u mhux eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, Pilloli użati għal problema ta' l-erezzjoni tal-pene. Kodiċi ATC: G04B E03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sildenafil huwa inibitur potenti u selettiv ta' *cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5)*, l-enzima li hija responsabli għad-degradazzjoni ta' cGMP. Apparti l-preżenza ta' din l-enzima fil-corpus cavernosum tal-pene, PDE5 huwa preżenti wkoll fil-vaskolatura tal-pulmun. Sildenafil, għalhekk, iżid cGMP fiċ-ċelloli lixxi tal-muskoli vaskulari pulmonari li jsaħħaħ l-effett rilassanti. F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun dan jista' jwassal għal vażodilatazzjoni tas-sodda vaskulari u, fuq skala iżgħar, vażodilatazzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li sildenafil huwa selettiv għal PDE5. L-effett tiegħu huwa iżjed potenti fuq PDE5 minn phosphodiesterases magħrufa oħra. Hemm selettività ta' 10-darbiet fuq PDE6 li huwa involut fil- *phototransduction pathway* fir-retina. Hemm selettività ta' 80-darba fuq PDE1, u aktar minn 700-darba fuq PDE2, 3,4,7,8,9,10 u 11. B'mod partikulari, sildenafil għandu selettività ta' aktar minn 4,000-darba għal PDE5 fuq PDE3, is-*cAMP –specific phosphodiesterase isoform* involut fil-kontroll tal-kontrattilità tal-qalb.

Sildenafil jikkaguna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demem sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f'effetti kliniċi. Wara doži kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja sistemika il-bidla medja mil-linja bażi fil-pressjoni sistolika u dijastolika naqset b'9.4 mmHg u 9.1 mmHg rispettivament. Wara doži kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, deheru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem (tnaqqis fil-pressjoni kemm dik sistolika kif ukoll dik dijastolika ta' 2 mmHg). Fid-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum ma deher l-ebda tnaqqis fil-pressjoni sistolika jew dijastolika.

Doži orali singoli ta' sildenafil sa 100 mg f'voluntiera b'saħħithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara doži kroniċi ta' 80 mg, tlett darbiet kuljum f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma gie rrapportat.

Fi studju ta' l-effetti imodinamiċi ta' doża waħda orali ta' 100 mg sildenafil f'14-il pazjent b'mard sever ta' l-arterji tal-qalb (CAD) (> 70 % stenożi f'ta mill-anqas arterja waħda tal-qalb), il-pressjoni medja tad-demem sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b'7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressjoni medja tad-demem sistolika tal-pulmun naqset b'9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fiġklix iċ-ċirkolazzjoni tad-demem fl-arterji stenożati tal-qalb.

Instabu differenzi ħfief u temporanji ta' diskriminazzjoni tal-kulur (blu / aħdar) f'xi pazjenti li wżaw il-Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, siegħa wara li ħadu doża ta' 100 mg, u ebda effett ma deher sagħtejn wara d-doża. Il-mekkaniżmu maħsub għal din il-bidla fid-diskriminazzjoni tal-kulur jinvolvi l-inibizzjoni ta' PDE6, li huwa involut fil-*phototransduction cascade* tar-retina. Sildenafil m'għandux effett fuq kemm tkun akuta l-vista jew fuq is-sensittività tal-kuntrast. Fi studju żgħir kontrollat bil-plaċebo ta' pazjenti b'deġenerazzjoni makulari bikrija dokumentata relatata ma' l-età (n = 9), sildenafil (doża waħda, 100 mg) ma wera ebda tibdil sinifikanti f'testijiet tal-vista li saru (kemm tkun akuta l-vista, *Amsler grid*, diskriminazzjoni ta' kulur ta' dwal tat-traffiku simulati, *Humphrey perimeter* u *photostress*).

Effikaċja klinika u ta' sigurtà

Effikaċja f'pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

Studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali tal-qalb. Il-pazjenti tpoġġew b'mod każwali f'wiehed minn 4 gruppi ta' trattament; placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg jew sildenafil 80 mg, tlett darbiet kuljum. Minn 278 pazjent fuq bażi każwali, 277 pazjent irċievew ta' l-inqas doża waħda tal-medicina li qed tiġi studjata. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet magħmula minn 68 (25 %) raġel u 209 (75 %) mara b'età medja ta' 49 sena (medda: 18-81 sena) b'mixja ta' 6 minuti bhala l-linja bażi ttestjata fuq 100 u 450 metru inklużi (medja ta': 344 metru). 175 pazjent (63 %) inklużi ġew dijanjostikati bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, 84 (30 %) ġew dijanjostikati b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u 18 (7 %) il-pazjent ġew dijanjostikati b'PAH wara kirurġija ta' feriti kongenitali fil-qalb. Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funnzjonali II ta' WHO (107/277, 39 %) jew III (160/277, 58 %) b'mixja ta' 6 minuti ta' 378 metri u 326 metri rispettivament bhala l-linja bażi; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (1/277, 0.4 %) jew IV (9/277, 3 %) fil-linja bażi. Pazjenti bi frazzjoni ta' *ejection* tal-ventrikola tax-xellug <45 % jew bi frazzjoni ta' tnaqqis fil-ventrikola tax-xellug <0.2 ma ġewx studjati.

Sildenafil (jew placebo) ġie miżjud mat-terapija mhux ewlenija tal-pazjenti li setgħat tinkludi kumbinazzjoni ta' anti-koagulant, digoxin, calcium channel blockers, diuretics jew ossiġenu. L-użu ta' prostacyclin, prostacyclin analogues u endothelin receptor antagonists ma kienx permess bhala terapija miżjuda, u lanqas suppliment ta' arginine. Pazjenti li t-terapija b'bosentan ma ħadmitx fuqhom qabel, ġew esklużi minn dan l-istudju.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimġha 12, fil-mixja ta' 6 minuti (6MWD). Żieda fis-6MWD li kienet statistikament sinifikanti ġiet osservata fit-3 gruppi ta' doži ta' sildenafil meta mqabbla ma' daww fuq placebo. Iż-żidiet fis-6MWD minhabba l-placebo kienu ta' 45 metru ($p < 0.0001$), 46 metri ($p < 0.0001$) u 50 metru ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-effett bejn doži differenti ta' sildenafil. Għal pazjenti b'linja bażi ta' 6MWD < 325 m, titjib fl-effikaċja ġie osservat b'doži aktar għoljin (titjib irrangat bil-placebo kien ta' 58 metru, 65 metru u 87 metru għal doži ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament).

Meta kienu analizzati mill-Klassi Funnzjonali tal-WHO, zieda fis-6MWD, statistikament sinifikattiva, kienet osservata fil-grupp tad-doża ta' 20mg. Għall-klassi II u III, židiet korretti bi placebo ta' 49 metru ($p = 0.0007$) u 45 metru ($p = 0.0031$) kienu rispettivament osservati.

It-titjib fis-6MWD beda jidher wara 4 ġimġhat ta' trattament u dan l-effett baqa' jidher fit-8 u fit-12-il ġimġha. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f'sottogruppi skont l-etjoloġija (primarja u PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv), klassi funzjonali tal-WHO, sess, razza, post, medja ta' PAP u PVRI.

Il-pazjenti li kienu qeġhdin jieħdu kwalunkwe doża ta' sildenafil laħqu tnaqqis ta' sinifikat statistiku fil-pressjoni arterjali tal-pulmun medja (mPAP) u reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) meta mqabbla ma' daww fuq placebo. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'mPAP kien ta' -2.7 mmHg ($p = 0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) u -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'PVR kien ta' -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) u -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament. Il-perċentwali ta' tnaqqis fit-12-il ġimġha għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID f'PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) kien proporzjonalment ikbar mit-tnaqqis fir-reżistenza sistemika vaskolari (SVR) (7.2 %, 5.9 %, 14.4 %). L-effett ta' sildenafil fuq il-mortalità m'huwiex magħruf.

Perċentwali akbar ta' pazjenti fuq kull doża ta' sildenafil (i.e. 28 %, 36 % u 42 % tas-sugġetti li rċievew doži ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID ta' sildenafil, rispettivament) wrew titjib ta' mill-inqas klassi funzjonali tal-WHO waħda fit-12-il ġimġha meta mqabbel mal-placebo (7%). Il-meded tal-fard rispettivi kienu 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) u 5.75 ($p<0.0001$).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' zmien twil fil-popolazzjoni naive

Pazjenti mdaħħla fl-istudju piviali kienu eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuha fuq tul ta' zmien twil. Fit-tlett snin, 87 % tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 207 pazjent kienu trattati b'Revatio fl-istudju piviali, u s-stat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu 96 %, 91 % u 82 %, rispettivament. Sopravvivenza f'pazjenti tal-Klassi Funzjonali II tal-WHO fil-linja bażi fis-snin 1, 2 u 3 kienet ta' 99 %, 91 %, u 84 % rispettivament u għall-pazjenti tal-Klassi Funzjonali III tal-WHO fil-linja bażi kienet 94 %, 90 %, u 81 %, rispettivament.

Effikaċja f'pazjenti adulti b' PAH (meta jintużaw f'kumbinazzjoni ma' epoprostenol)

Sar studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo fuq 267 pazjent b'PAH li kienu stabbilizzati fuq epoprostenol mogħti ġol-vini. Il-pazjenti b'PAH inkludew dawk bi pressjoni għolja primarja pulmonari u arterjali (212/267, 79 %) u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (55/267, 21 %). Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II (68/267, 26 %) jew III (175/267, 66 %) ta' WHO; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (3/267, 1 %) jew IV (16/267, 6 %) fil-linja bażi; għal xi ftit pazjenti (5/267, 2 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa. Pazjenti ngħataw placebo jew sildenafil (b'titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif itollerat) b'mod każwali f'kumbinazzjoni ma' epoprostenol mogħti ġol-vini.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-ġimgħa 16 fid-distanza koperta f' 6 minuti bil-mixi. Kien hemm benefiċċju ta' sinjifikat statistiku f'sildenafil meta mqabbel mal-placebo. Ġiet osservata zieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minhabba l-placebo ta' 26 metri favur sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p=0.0009$). Għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' ≥ 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 38.4 metri favur is-sildenafil; għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' < 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 2.3 metri favur il-placebo. Għal pazjenti bi PAH primarja, l-effett tat-trattament kien ta' 31.1 metri meta mqabbel ma' 7.7 metri għal pazjenti b'PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv. Id-differenza fir-riżultati bejn dawn is-subgruppi fuq bażi każwali setgħet giet b'kumbinazzjoni minhabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta' pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta' sinjifikat statistiku meta mqabbla ma' placebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta' placebo ta' 3.9 mmHg ġie osservat favur sildenafil (95 % CI: -5.7, -2.1) ($p = 0.00003$). Il-punt tat-tmiem sekondarju kien meta is-sitwazzjoni klinika tmur għall-aġħar kif definita bħala iż-żmien ta' l-ewwel okkorrenza b'mod każwali ta' avveniment kliniku li jmur għall-aġħar (mewt, trapjant tal-pulmun, il-bidu tat-terapija bosentan, jew deterjorament kliniku li jeħtieġ bidla fit-terapija epoprostenol). Trattament b'sildenafil dewwem sinifikament iż-żmien biex is-sitwazzjoni klinika ta' PAH meta mqabbla mal-placebo ($p = 0.0074$) tmur għall-aġħar. Tlieta u għoxrin sugġett fil-grupp tal-placebo (17.6 %) esperjenzaw avvenimenti kliniċi li marru għall-aġħar meta mqabbla mat-tmien sugġetti fil-grupp ta' sildenafil (6.0 %).

Data ta' sopravvivenza fuq tul ta' zmien twil fl-isfond tal-istudju ta' epoprostenol

Pazjenti mdaħħla fl-istudju fejn epoprostenol huwa miżjud mat-terapija kienu eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuha fuq tul ta' zmien twil. Fit-tlett snin, 68 % tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 134 pazjent kienu trattati b'Revatio fl-istudju tal-bidu, u s-stat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu 92 %, 81 % u 74 %, rispettivament.

Effikaċja u sigurtà f'pazjenti adulti b'PAH (meta użat flimkien ma' bosentan)

Studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, *double-blind* u kkontrollat bil-placebo, twettaq f'103 pazjenti li kienu klinikament stabbli b'PAH (WHO FC II and III) li kienu fuq terapija b'bosentan għal minimu ta' tliet xhur. Il-pazjenti b'PAH kienu jinkludu dawk b'PAH primarja, u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal placebo jew għal sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) bl-ghoti flimkien ma' bosentan (62.5-125 mg darbtejn kuljum). Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kien il-bidla mil-linja bażi f'Ġimgħa 12 fis-6MWD. Ir-riżultati

jindikaw li m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja mil-linja baži fis-6MWD osservata bejn sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) u l-plaċebo (13.62 m (95% CI: -3.89 sa 31.12) u 14.08 m (95% CI: -1.78 sa 29.95), rispettivament).

Differenzi fis-6MWD ġew osservati bejn pazjenti b'PAH primarja u b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. Għal individwi b'PAH primarja (67 individwu), il-bidliet medji mil-linja baži kienu 26.39 m (95% CI: 10.70 sa 42.08) u 11.84 m (95% CI: -8.83 sa 32.52) għall-gruppi ta' sildenafil u tal-plaċebo, rispettivament. Madankollu, għal individwi b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (36 individwu) il-bidliet medji mil-linja baži kienu -18.32 m (95% CI: -65.66 sa 29.02) u 17.50 m għall-gruppi ta' sildenafil u tal-plaċebo, rispettivament.

B'mod ġenerali, l-avvenimenti avversi kienu ġeneralment simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (sildenafil flimkien ma' bosentan vs bosentan waħdu), u konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà ta' sildenafil meta użat bħala monoterapija (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Effetti fuq il-mortalità f'adulti b'PAH

Sar studju biex jiġu investigati l-effetti ta' livelli ta' doża differenti ta' sildenafil fuq il-mortalità f'adulti b'PAH wara l-osservazzjoni ta' riskju oġġla ta' mortalità f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jieħdu doża għolja ta' sildenafil TID, ibbażata fuq il-piż tal-ġisem, meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu doża aktar baxxa fl-estensjoni fit-tul tal-prova klinika pedjatrika (ara hawn taħt Popolazzjoni pedjatrika - Pressjoni arterjali pulmonari għolja - Data dwar estensjoni fit-tul).

L-istudju kien wieħed fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi gruppi paralleli fi 385 adult b'PAH. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali fil-proporzjon ta' 1:1:1 għal wieħed minn tliet gruppi ta' dożaggi (5 mg TID (4 darbiet inqas mid-doża rakkomandata), 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u 80 mg (4 darbiet id-doża rakkomandata)). B'kollox, il-maġġoranza tal-individwi ma kinux hadu trattament qabel; ta' PAH (83.4%). Għall-biċċa l-kbira tal-individwi l-etjoloġija tal-PAH kienet idjopatika (71.7%). L-aktar Klassi Funzjonali komuni tal-WHO kienet il-Klassi III (57.7% tal-individwi). It-tliet gruppi ta' trattament kollha kienu bbilanċjati tajjeb fir-rigward tad-demografija fil-linja baži tal-istorja medika tas-sottogruppi għat-trattament tal-PAH u l-etjoloġija tal-PAH, kif ukoll il-kategoriji tal-Klassi Funzjonali tal-WHO.

Ir-rati tal-mortalità kienu 26.4% (n=34) għad-doża ta' 5 mg TID, 19.5% (n=25) għad-doża ta' 20 mg TID u 14.8% (n=19) bid-doża ta' 80 mg TID.

Popolazzjoni pedjatrika

Pressjoni arterjali pulmonari għolja

Total ta' 234 suġġett ta' età ta' bejn sena u 17-il sena kienu trattati fi studju b'mod każwali, *double-blind*, multi-ċentriku, ikkontrollat fl-istess hin bi grupp li ngħata l-plaċebo, u doži varji. Is-suġġetti (38 % rġiel u 62 % nisa) kellhom piż tal-ġisem ta' ≥ 8 kg, u kellhom pressjoni pulmonari primarja (PPH) [33 %], jew PAH sekondarja għal mard tal-qalb mit-twelid [*shunts* sistemici-pulmonari 37 %, tiwija tal-kirurgija 30 %]. F'din il-prova, tlieta u sittin minn 234 (27 %) pazjent kellhom < 7 snin (doża baxxa ta' sildenafil = 2; doża medja = 17; doża għolja = 28; plaċebo = 16) u 171 minn 234 (73 %) pazjent kellhom 7 snin jew aktar (doża baxxa ta' sildenafil = 40; doża medja = 38; u doża għolja = 49; plaċebo = 44). Ħafna mis-suġġetti kienu ta' Klassi Funzjonali tal-WHO I (75/234, 32 %) jew II (120/234, 51 %) fuq il-linja baži; inqas pazjenti kienu ta' Klassi III (35/234, 15 %) jew IV (1/234, 0.4 %); għal xi ftit pazjenti (3/234, 1.3 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa.

Il-pazjenti kienu naïve għat-terapija speċifika għal PAH. L-użu ta' prostacyclin, analogi ta' prostacyclin u antagonisti tar-riċettur ta' endothelin ma kienx permess waqt l-istudju, kif ukoll l-użu ta' supplimenti ta' arginine, nitrates, alpha-blockers u inibituri b'saħħithom ta' CYP450 3A4.

L-għan primarju ta' dan l-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' trattament kroniku fuq tul ta' 16-il ġimġha b'sildenafil li jittiehed b'mod orali f'suġġetti pedjatriċi sabiex ittejjeb il-kapaċità għall-eżerċizzju hekk kif huwa mkejjejjel mit-Test tal-Eżerċizzju Kardjopulmonari (CPET) f'suġġetti li

żviluppaw biżżejjed biex jagħmlu dan it-test (n = 115). Il-punti tat-tmjem sekondarji kienu jinkludu monitoraġġ tal-parametri emodinamiċi, evalwazzjoni tas-sintomi, klassi funzjonali tal-WHO, bidla fit-trattament sekondarju, u miżuri sabiex titkejjel il-kwalità tal-ħajja.

Is-suġġetti kienu mqassmin f'wieħed mit-tlett gruppi trattati b'sildenafil, ta' doża baxxa (10 mg), doża medja (10-40 mg) jew doża għolja (20-80 mg) ta' Revatio li jinghata tlett darbiet kuljum, jew placebo. Id-doži attwali amministrati lil dan il-grupp kienu jiddependu mil-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.8). Il-proporzjon tas-suġġetti li qed jirċievu prodotti mediċinali sabiex jgħinu fil-linja bażi (antikoagulanti, digoxin, calcium channel blockers, diuretici u / jew ossiġnu) kien simili għal grupp trattati b'sildenafil flimkien ma' mediċini oħra (47.7 %) u l-grupp tat-trattament bil-placebo (41.7 %).

Il-punt tat-tmjem primarju kien il-perċentwali tal-bidla ikkoreġuta tal-placebo fil-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi sa ġimgħa 16 evalwat minn CPET fil-gruppi li qed jinghataw doži kkombinati (Tabella 2). Total ta' 106 minn 234 (45 %) suġġett kienu kkunsidrati għat-test ta' CPET, li jinkludu dawk it-tfal ta' ≥ 7 snin u li żviluppaw biżżejjed biex jagħmlu dan it-test. Tfal ta' < 7 snin (doża ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra = 47; placebo = 16) kienu kkunsidrati biss għal punti tat-tmjem sekondarji. Il-valuri ta' l-ogħla volum tal-ossiġenu ikkunsmat mil-linja bażi medja (VO₂) kienu komparabbli mal-gruppi trattati b'sildenafil (17.37-18.03/kg mL/min), u ftit aktar għoljin fil-grupp trattat bil-placebo (20.02/kg mL/min). Ir-riżultati tal-analiżi prinċipali (gruppi li qed jirċievu doži differenti mqabbla mal-placebo) ma kienux statistikament sinifikanti (p = 0.056) (ara Tabella 2). Id-differenza kkalkulata bejn id-doża medja ta' sildenafil u l-placebo kienet ta' 11.33 % (95 % CI: 1.72-20.94) (ara Tabella 2).

Tabella 2: Il-perċentwali tal-bidla ikkoreġuta tal-placebo fil-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi tal-grupp li qed jirċievi t-trattament

Grupp tat-trattament	Differenza kkalkulata	95% intervall ta' kunfidenza
Doża baxxa (n=24)	3.81	-6.11, 13.73
Doża medja (n=26)	11.33	1.72, 20.94
Doża għolja (n=27)	7.98	-1.64, 17.60
Gruppi li qed jirċievu doži kkombinati (n=77)	7.71 (p = 0.056)	-0.19, 15.60

n=29 għal grupp li qed jirċievu il-placebo

Stimi bbażati fuq ANCOVA b'agġustamenti għal covariates tal-punt l-aktar għoli ta' VO₂ mil-linja bażi, etjoloġija u l-piż tal-grupp

Titjib relatat mad-doża fl-indiċi tar-reżistenza vaskulari pulmonari (PVRI) u l-pressjoni medja arterjali tal-pulmun (mPAP) kien osservat. Il-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja ta' sildenafil wrew tnaqqis fil-PVRI meta mqabbla mal-placebo, ta' 18% (95 % CI: 2 % sa 32 %) u 27 % (95 % CI: 14 % sa 39 %), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa ma wera l-ebda differenza sinifikanti meta mqabbel mal-placebo (differenza ta' 2 %). Il-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja ta' sildenafil wrew bidliet fil-mPAP mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo, ta' -3.5 mmHg (95 % CI: -8.9, 1.9) u -7.3 mmHg (95 % CI: -12.4, -2.1), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa wera ftit differenza meta mqabbel mal-placebo (differenza ta' 1.6 mmHg). Titjib fl-indiċi tal-qalb ġie osservat fit-tlett gruppi li qed jirċievu sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu l-placebo, 10 %, 4 % u 15 % għall-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja rispettivament.

Titjib sinifikanti fil-klassi funzjonali kien muri biss f'suġġetti li qed jirċievu doża għolja ta' sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu l-placebo. Il-proporzjonijiet ta' probabilità għall-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja ta' sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu placebo kienu 0.6 (95 % CI: 0.18, 2.01), 2.25 (95 % CI: 0.75, 6.69) u 4.52 (95 % CI: 1.56, 13.10), rispettivament.

Informazzjoni dwar l-estensjoni fuq tul ta' zmien

Mill-234 sugġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam zmien qasir, ikkontrollat bi placebo, 220 individwu ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Sugġetti li kienu fil-grupp tal-placebo fl-istudju li dam zmien qasir, ġew assenjati mill-ġdid b'mod każwali għal trattament b'sildenafil; sugġetti li kienu jiżnu ≤ 20 kg dahlu fil-gruppi tad-doża medja jew għolja (1:1), filwaqt li individwi li kienu jiżnu > 20 kg dahlu fil-gruppi tad-doża baxxa, medja jew għolja. Mit-total ta' 229 sugġett li rċievew sildenafil, kien hemm 55, 74, u 100 sugġett fil-gruppi tad-doża baxxa, medja u għolja, rispettivament. Fl-istudju li damu zmien qasir u dawk li damu zmien twil, it-tul totali tat-trattament mill-bidu tal-istudju *double-blind* għal sugġetti individwali varja minn 3 sa 3,129 jum. Skont il-grupp ta' trattament b'sildenafil, it-tul medjan tat-trattament b'sildenafil kien 1,696 jum (li jeskludi l-5 individwi li rċievew placebo fl-istudju *double-blind* u li ma ġewx ikkurati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul).

L-istimi tas-sopravivenza Kaplan-Meier fit-tielet sena fil-pazjenti bil-piż ta' > 20 kg fil-linja bażi kienu 94 %, 93 % u 85 % fil-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja rispettivament; fil-pazjenti bil-piż ta' ≤ 20 kg fil-linja bażi, l-istimi ta' sopravivenza tas-sugġetti fil-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja kienu 94 % u 93 % rispettivament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Waqt li kien għaddej l-istudju, kien hemm total ta' 42 mewta rrapurtata, kemm jekk waqt it-trattament kif ukoll irrapurtar bħala parti mill-monitoraġġ ta' wara t-trattament. Is-sebgha u tletin mewta sehew qabel id-deċiżjoni meħuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-sugġetti titnaqsilhom id-doża bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b'żieda fid-doži ta' sildenafil. Dost dawn is-37 mewta, in-numru (%) ta' mwiet kien 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), u 22/100 (22%) fil-gruppi ta' doża baxxa, medja, u għolja ta' sildenafil, rispettivament. Hames imwiet addizzjonali ġew irrapurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b'PAH. Doži oghla minn dawk irrakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar oghli ta' VO_2 kien evalwat sena wara l-bidu ta' l-istudju kkontrollat bil-placebo. Minn dawk is-sugġetti trattati b'sildenafil li żviluppaw biżżejjed sabiex jagħmlu l-CPET 59/114-il sugġett (59%) ma wrew l-ebda deterjorament fil-punt l-aktar oghli ta' VO_2 mill-bidu ta' sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 sugġett (83%) li kienu rċievew sildenafil baqghu fl-istess jew tejbu il-Klassi Funzjonali tal-WHO tagħhom fl-evalwazzjoni tal-ewwel sena.

Pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid

Sar studju kkontrollat bi placebo, randomizzat, double blind, b'żewġ fergħat, bi grupp parallel f'59 tarbija tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn), jew b'nuqqas respiratorju ipossiku (HRF, hypoxic respiratory failure) u f'riskju ta' PPHN b'indiċi ta' ossiġenazzjoni (OI, oxygenation index) >15 u <60 . L-objettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil IV meta miżjud ma' ossidu nitriku li jittiehed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma' iNO waħdu.

Il-punti ta' tmim koprimarji kienu r-rata ta' falliment tal-kura, definita bħala hteġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, hteġa għal ossiġenazzjoni tal-membrana ekstrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u zmien fuq kura iNO wara l-bidu ta' medicina ta' studju IV għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura. Id-differenza fir-rati tal-falliment tal-kura ma kinitx statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' kura (27.6% u 20.0% fil-grupp ta' iNO + sildenafil IV u fil-grupp ta' iNO + placebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-medicina tal-istudju IV kien l-istess, bejn wiehed u ieħor 4.1 jiem, għaż-żewġ gruppi ta' kura.

Avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji li feġġew mal-kura ġew irrapportati fi 22 (75.9%) u f'7 (24.1%) individwi fil-grupp tal-kura ta' iNO + sildenafil IV, rispettivament, u fi 19 (63.3%) u f'2 (6.7%) individwi fil-grupp tal-iNO + placebo, rispettivament. L-aktar avvenimenti avversi li feġġew mal-kura rrapportati l-iktar komuni kienu pressjoni baxxa (8 [27.6%] individwi), ipokalemija (7 [24.1%] individwi), anemija u sindrome ta' rtirar wara t-tehid tal-medicina (4 [13.8%] individwi kull wiehed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + sildenafil IV u pnevmotoraci (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, zieda fil-proteina reattiva C,

u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wiehed) fil-grupp tal-kura iNO + placebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plażma osservati jintlahqu fi żmien 30 għal 120 minuta (medjan 60 minuta) ta' doża orali fi stat sajjem. Il-medja assoluta ta' bijodisponibilità orali hija 41 % (medda 25-63 %). Wara doži orali ta' tlett darbiet kuljum ta' sildenafil, AUC u C_{max} żiedu fil-proporzjon ma' doži ikbar mill-medda ta' 20-40 mg. Wara doži orali ta' 80 mg tlett darbiet kuljum, ġiet osservata żieda ikbar min dik proporzjonali mad-doża fil-livelli fil-plażma. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-bijodisponibilità orali ta' sildenafil wara 80 mg tlett darbiet kuljum kienet bejn wiehed u iehor ta' 43 % (90 % CI: 27 % -60 %) oghla meta mqabbla ma' dik fuq doži baxxi.

Meta sildenafil jittiehed ma' l-ikel, ir-rata ta' assorbiment titnaqqas b'dewmien medju fit- t_{max} ta' 60 minuta u tnaqqis medju fis- C_{max} ta' 29 %, madankollu l-ammont ta' assorbiment ma' ġiex affetwat b'mod sinifikanti (AUC mnaqqas bi 11 %).

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{ss}) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara doži orali ta' 20 mg tlett darbiet kuljum, il-medja fil-konċentrazzjonijiet massimi totali fil-plażma ta' sildenafil fi stat fiss hija bejn wiehed u iehor 113 ng/ml. Sildenafil u l-metabolit magġur tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni, N-desmethyl, huma bejn wiehed u iehor 96 % marbutin mal-proteini tal-plażma. L-irbit mal-proteini huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni totali tal-medicina.

Bijottransformazzjoni

Sildenafil huwa mneħhi primarjament mill-iżo-enzimi mikrożomali CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri) tal-fwied. Il-metabolu ċirkulatorju ewlieni jirriżulta minn *N-demethylation* ta' sildenafil. Dan il-metabolu għandu profil selettiv ta' phosphodiesterase simili għal sildenafil u potenza *in vitro* għal PDE5 bejn wiehed u iehor 50 % ta' dik tal-medicina mhux mibdula. Il-metabolu N-desmethyl jiġi metabolizzat iżjed, b'*half life* terminali ta' bejn wiehed u iehor 4 sigħat. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolu N-desmethyl huma bejn wiehed u iehor 72 % ta' dawk ta' sildenafil wara 20 mg tlett darbiet kuljum (li ssarraf f'kontribuzzjoni ta' 36 % għall-effetti farmakoloġiċi ta' sildenafil). L-effett sussegwenti fuq l-effikaċja m'huwiex magħruf.

Eliminazzjoni

Il-tneħħija totali tal-ġisem ta' sildenafil huwa 41 l/h li jirriżulta f'*half life* fil-fażi terminali ta' 3-5 h. Wara amministrazzjoni orali jew fil-vina, sildenafil jitneħħa bħala metaboli b'mod predominanti fl-ippurġar (bejn wiehed u iehor 80 % tad-doża orali amministrata) u f'proporzjon anqas fl-awrina (bejn wiehed u iehor 13 % tad-doża orali amministrata).

Farmakokinetiċi fi gruppi speċjali ta' pazjenti

Anzjani

Voluntiera anzjani b'saħħithom (65 sena jew iżjed) kellhom tneħħija mnaqqsa ta' sildenafil, li jirriżulta f'bejn wiehed u iehor 90 % tal-konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma ta' sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethyl mqabbel ma' dawk li nstabu f'voluntiera żagħżagħ b'saħħithom (18-45 sena). Minhabba differenzi relatati ma' l-età fl-irbit tal-proteini tal-plażma, ż-żieda korrispondenti fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil hieles kienet ta' bejn wiehed u iehor 40 %.

Insuffiċjenza tal-kliewi

F'voluntiera b'indeboliment hafif għal moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina = 30-80 ml/min), il-farmakokinetiċi ta' sildenafil ma' tiddlux wara li rċievew doża orali waħda ta' 50 mg. F'voluntiera b'indeboliment gravi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min), il-tneħħija ta' sildenafil naqas, b'riżultat ta' żidiet medji fil-valuri ta' AUC u C_{max} ta' 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma'

voluntiera ta' l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b' mod sinifikanti b' 200 % u 79 % rispettivament f' pazjenti b' indeboliment gravi meta mqabbla ma' suġġetti b' funzjoni renali normali.

Insuffiċjenza tal-fwied

F' voluntiera b' ċirożi hafifa għal moderata tal-fwied (Child-Pugh A u B) il-tnehhija ta sildenafil tnaqqas, u rriżulta f' żidiet fl-AUC (84 %) u C_{max} (47 %) mqabbel ma' voluntiera ta' l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b' mod sinifikanti b' 154 % u 87 % rispettivament f' suġġetti b' ċirożi meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni renali normali. Il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f' pazjenti bi ħsara severa tal-fwied ma ġewx studjati.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

F' pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, il-konċentrazzjoni medja fissa kienet ta' 20-50 % oġhla, fuq il-medda ta' doži li kienu qegħdin jiġu investigati ta' 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' voluntiera b' saħħithom. Kien hemm irduppar ta' C_{min} meta mqabbla ma' voluntiera b' saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tnehhija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali oġhla ta' sildenafil f' pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja meta mqabbla ma' voluntiera b' saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Mill-analiżi tal-profil farmakokinetiku ta' sildenafil f' pazjenti li qed jiehdu sehem fil-provi kliniċi pedjatriċi, ġie muri li l-piż tal-ġisem huwa parametru tajjeb biex ibassar l-espożizzjoni ta' sildenafil fit-tfal. Il-valuri tal- *half-life* tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil kienu stmati li jvarjaw minn 4.2 sa 4.4 sigħat għal medda ta' 10 sa 70 kg tal-piż tal-ġisem. Ma ġew murija l-ebda differenzi li setgħu jkunu klinikament rilevanti. Wara amministrazzjoni mill-ħalq ta' doża waħda ta' 20 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f' konċentrazzjoni ta' 49, 104 u 165ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Wara amministrazzjoni mill-ħalq ta' doża waħda ta' 10 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f' konċentrazzjoni ta' 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. T_{max} kien ikkalkulat wara madwar siegħa u kien kważi indipendenti mil-piż tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

Fi frieħ ta' firien li kienu trattati kemm qabel kif ukoll wara t-twelid b' 60 mg/kg sildenafil, kien hemm tnaqqis fin-numru ta' frieħ, piż iżgħar tal-frieħ fl-ewwel ġurnata u tnaqqis fis-sopravivenza wara 4 ijiem, f' espożizzjonijiet ta' bejn wieħed u iehor ħamsin darba l-espożizzjoni mistennija fil-bnedmin ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Fl-istudji li mhumiex kliniċi, l-effetti dehru wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' l-esponimenti lill-bniedem, li juru ftit li xejn relevanza għall-użu kliniku.

Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi, possibilmment b' relevanza għall-użu kliniku, f' animals li f' livelli ta' esponiment klinikament rilevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab għal suspensjoni orali:

Sorbitol (E420)

Citric acid anhydrous

Sucralose

Sodium citrate (E331)

Xanthan gum

Titanium dioxide (E171)

Sodium benzoate (E211)
Silica, colloidal anhydrous

Togħma tal-gheneb:

Maltodextrin,
Meraq ikkonċentrat tal-gheneb
Gum acacia
Meraq ikkonċentrat tal-pineapple
Citric acid anhydrous
Togħma naturali

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara r-rikostituzzjoni, s-suspensjoni orali hija stabbli għal 30 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Trab

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Suspensjoni orali

Aħżen f'temperatura taht 30°C jew ġol-frigġ (2°C sa 8°C). Tpoġġix ġol-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieg ambra wiehed ta' 125ml (b'għatu tal-polyethylene bil-kamini biex jingħalaq) fih 32.27g ta' trab għal suspensjoni orali.

Meta jiġi rikostitwit, il-flixxun ikun fih 112 ml ta' suspensjoni orali, li minnhom 90 ml huma misjuba li jintużaw għad-dożaġġ u amministrazzjoni.

Daqs tal-pakkett: Flixxun wiehed

Kull pakkett fih ukoll tazza tal-kejl tal-polypropylene (bil-marki tal-kejl li jindikaw 30 ml), siringa tal-polypropylene tad-dożaġġ għall-użu orali (3 ml) bil-plaġer tal-HDPE u adapter press-in għall-flixxun tal-LDPE.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

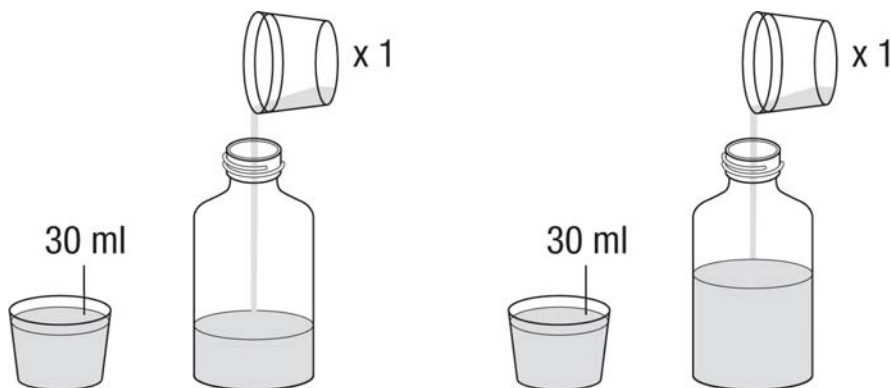
Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Huwa rrakomandat li l-ispiżjar jirrikostitwixxi s-suspensjoni orali ta' Revatio qabel ma' jingħata lill-pazjent.

Istruzzjoni għar-rikostituzzjoni:

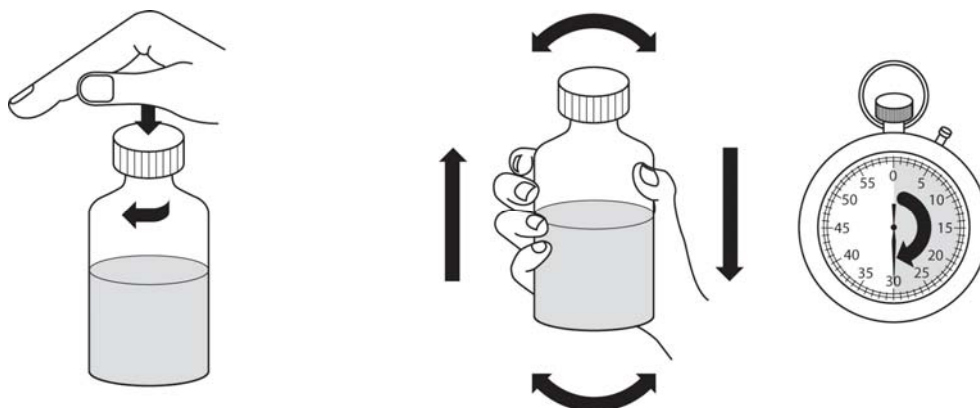
Nota: Volum totali ta' 90 ml (3 x 30 ml) ta' ilma għandu jintuża biex jithaltu il-kontenuti tal-flixxun irrispettivament mid-doża li ser tittiehed

1. Tektek il-flixxun biex it-trab ma jibqax magħqud.
2. Nehhi l-għatu.
3. Kejjel 30 ml ta' ilma billi timla t-tazza tal-kejl (inkluża fil-kartuna) sal-linja mmarkata mbagħad ferra ġol-flixxun. Kejjel 30 ml ta' ilma oħra permezz tat-tazza u žid dan ġol-flixxun. (stampa 1)



stampa 1

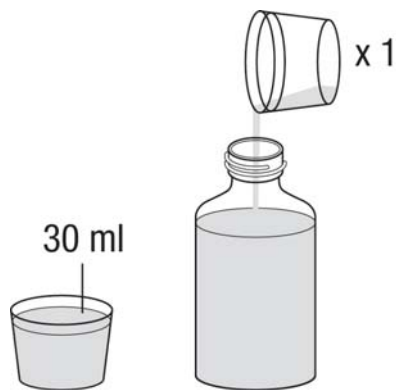
4. Erga' poġġi l-għatu u hawwad il-flixxun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda. (stampa 2)



stampa 2

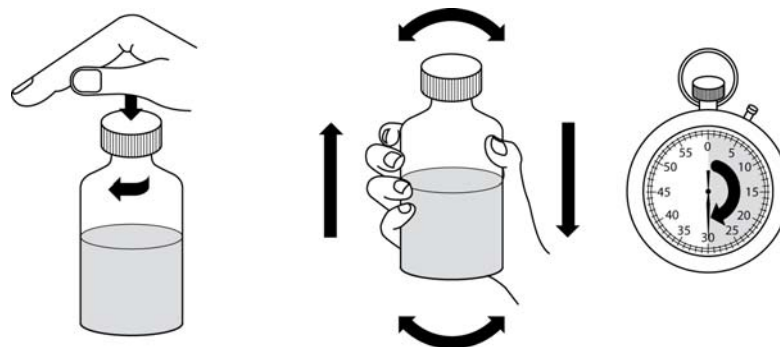
5. Nehhi l-għatu.

6. Kejjel 30 ml ta' ilma oħra permezz tat-tazza u žid dan ġol-flixxun. Dejjem għandek iżżid total ta' 90 ml (3 x 30 ml) ta' ilma irrispettivament mid-doża li qed tiehu. (stampa 3)



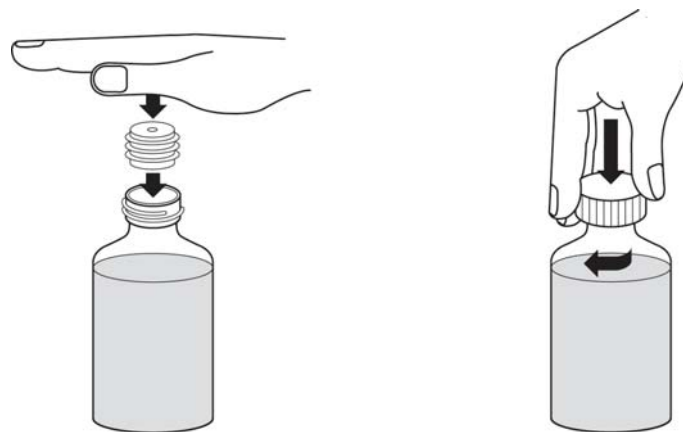
stampa 3

7. Erga' poġġi l-ġhatu u hawwad il-flixxun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda. (stampa 4)



stampa 4

8. Nehhi l-ġhatu.
9. Għafas l-adapter tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun (kif muri fl-istampa 5 hawn taħt). L-adapter huwa pprovdut sabiex inti tkun tista' timla s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali bil-medicina mill-flixxun. Erga' poġġi l-ġhatu tal-flixxun.

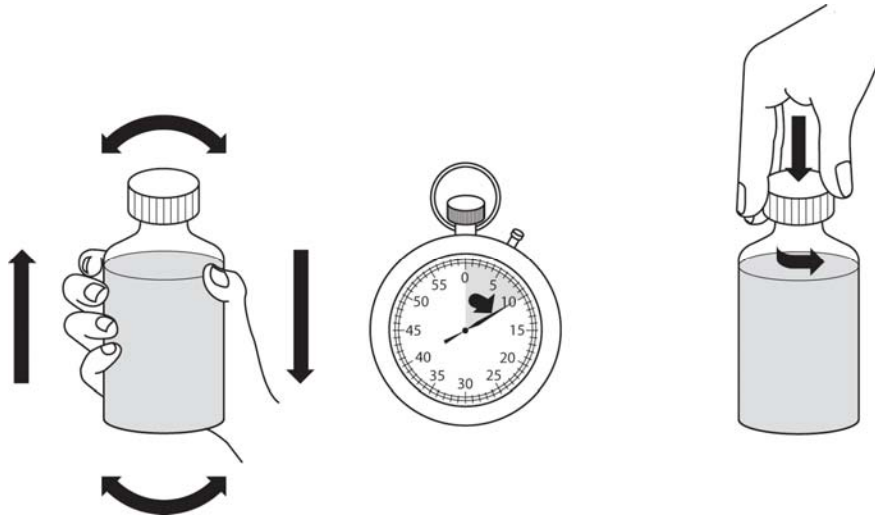


stampa 5

10. Meta jkun rikostitwit, it-trab iwassal għal suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-gheneb. Ikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni orali rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (id-data ta' skadenza tas-suspensjoni orali rikostitwita hija ta' 30 ġurnata mid-data ta' rikostituzzjoni). Kull fdal tas-suspensjoni orali li ma jkunx intuża għandu jintrema jew erga' tih lill-ispizjar tiegħek wara din id-data.

Istruzzjonijiet għall-użu:

1. Hawwad sew il-flixxun magħluq tas-suspensjoni orali rikostitwita għal mhux inqas minn 10 sekondi qabel l-użu. Nehhi l-ghatu. (stampa 6).



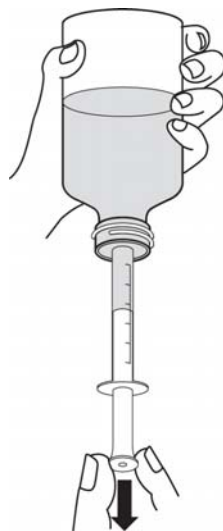
stampa 6

2. Waqt li l-flixxun ikun wieqaf, fuq wiċċ ċatt, dahhal il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali għol-adapter (stampa 7).



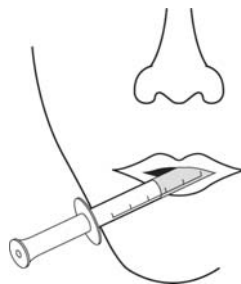
stampa 7

3. Aqleb il-flixxun bil-maqlub waqt li żżomm is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali f'postha. Iġbed il-plaġer tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lura bil-mod sal-marka tal-kejl li turi d-doża li inti trid (tiġbid ta' 1 ml iwassal għal doża ta' 10 mg, tiġbid ta' 2 ml iwassal għal doża ta' 20 mg). Biex tkejjel id-doża eżattament, it-tarf ta' fuq tal-plaġer għandu jkun fil-linja mal-marka tal-kejl xierqa fuq is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali (stampa 8).



stampa 8

4. Jekk tara bżiejaq kbar, mbotta l-plaġer bil-mod lura għos-siringa. Dan ser jerga' jitfa' il-medicina lura għal-flixxun. Erga' irrepeti punt numru 3.
5. Aqleb il-flixxun lura wieqaf bis-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li għadha f'postha. Nehhi s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali mill-flixxun.
6. Poġġi l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali fil-halq. Ipponta l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lejn 'il gewwa tal-haddejn. Imbotta il-plaġer tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali '1 isfel BIL-MOD. Titfax il-medicina '1 barra f'daqqa. Jekk il-medicina ser tinghata lil xi tifel jew tifla, kun ċert li t-tifel jew tifla jkunu bilqieghda, jew jinżammu bil-wieqfa, qabel ma tinghata il-medicina (stampa 9).



stampa 9

7. Erga' poġġi l-ghatu tal-flixxun, u halli l-adapter tal-flixxun f'postu. Aħsel is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali kif muri hawn taht.

Tindif u taħzin tas-siringa:

1. Is-siringa għandha titnaddaf wara kull doża. Iġbed il-plaġer '1 barra mis-siringa u aħsel iż-żewġ partijiet bl-ilma.
2. Ixxotta ż-żewġ partijiet. Imbotta l-plaġer lura għos-siringa. Żommha f'post nadif u sigur flimkien mal-medicina.

Ladarba jkun rikostitwit, is-suspensjoni orali Revatio għandha tkun amministrata bl-użu tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li tinstab ma' kull pakkett. Irreferi għal fuljett ta' tagħrif għall-pazjent għal aktar istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/003

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Ottubru 2005
Data ta' l-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

20 mg pilloli miksija b'rita, 0.8mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni u 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Franza

20 mg pilloli miksija b'rita u 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali
Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
L-Ungerija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza u interventi dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA /KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 20 mg pilloli miksijin b'rita
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 20 mg ta' sildenafil (bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksijin b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
300 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umidità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revatio 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

PAKKETT/FOLJA LI J/TMISS MAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 20 mg pilloli
sildenafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 0.8 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni fiha 0.8 mg ta' sildenafil (bħala citrate). Kull kunjett ta' 20 ml fih 12.5 ml ta' soluzzjoni (10 mg ta' sildenafil bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih glukosju u ilma ta' l-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett 10 mg/12.5 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revatio 0.8 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 0.8 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni fiha 0.8 mg ta' sildenafil (bħala citrate). Kull kunjett ta' 20 ml fih 12.5 ml ta' soluzzjoni (10 mg ta' sildenafil bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih glukosju u ilma ta' l-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett 10 mg/12.5 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Ladarba rikostitwit flixxun wiehed fih 1.12 g ta' sildenafil (bħala citrate) b'volum finali ta' 112 ml.
Kull ml ta' suspensjoni rikostitwit fih 10 mg ta' sildenafil (bħala citrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ingredjenti oħra jinkludu sorbitol (E420) u sodium benzoate (E211).
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni orali

Flixxun wiehed

Adapter wiehed press-in għall-flixxun, tazza tal-kejl waħda, siringa waħda tad-dożaġġ għall-użu orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ħawwad il-flixxun sew qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Istruzzjonijiet ta' rikostituzzjoni:

Tektek il-flixxun biex it-trab ma jibqax magħqud u neħhi l-għatu.

Żid total ta' 90 ml ta' ilma (3 x 30 ml) li ssegwi b'mod strett il-fuljett ta' tagħrif, waqt li tiżgura li l-flixxun jithawwad b'mod vigoruz wara li zzid 60ml u t-30 ml l-oħra. Erga' neħhi l-għatu, għafas l-adapter tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun. Nota: Jiskadi 30 jum wara r-rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Trab: Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umidità.

Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f' temperatura taħt 30°C jew ġol-frigġ (2°C sa 8°C). Tpoġġix ġol-friża. Armi kull fdal tas-suspensjoni orali li ma jkunx intuża 30 ġurnata wara r-rikostituzzjoni.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Revatio 10 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Ladarba rikostitwit flixxun wieħed fih 1.12 g ta' sildenafil (bħala citrate) b'volum finali ta' 112 ml.
Kull ml ta' suspensjoni rikostitwit fih 10 mg ta' sildenafil (bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ingredjenti oħra jinkludu sorbitol (E420) u sodium benzoate (E211).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hawwad il-flixxun sew qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

Istruzzjonijiet ta' rikostituzzjoni:

Tektek il-flixxun biex it-trab ma jibqax magħqud u neħhi l-għatu.

Żid total ta' 90 ml ta' ilma (3 x 30ml) li ssegwi b'mod strett il-fuljett ta' tagħrif, waqt li tiżgura li l-flixxun jithawwad b'mod vigoruż wara li zzid 60ml u t-30ml l-oħra. Erga' neħhi l-għatu, għafas l-adapter tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun. Nota: Jiskadi 30 jum wara r-rikostituzzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Trab: Taħzinx f' temperatura '1 fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umidità.

Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f' temperatura taht 30°C jew ġol-frigġ (2°C sa 8°C). Tpoġġix ġol-friża. Armi kull fdal tas-suspensjoni orali li ma jkunx intuża 30 ġurnata wara r-rikostituzzjoni.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ JEW LOGO TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Upjohn

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/318/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Revatio 20 mg pilloli miksijin b'rita sildenafil

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Revatio
3. Kif għandek tiehu Revatio
4. X'effetti oħra jista' jkollu
5. Kif taħżen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tiffurma parti minn grupp ta' mediċinali msejha inibituri ta' phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Revatio ibaxxi il-pessjoni għolja fil-pulmun billi jwessa' l-kanali tad-demmm fil-pulmun.

Revatio jintuża fl-adulti, tfal u adoloxxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena għat-trattament ta' pressjoni għolja fil-kanali tad-demmm fil-pulmun (pressjoni arterjali pulmonari għolja).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Revatio

Tieħux Revatio

- jekk inti allergiku/a għal sildenafil jew sustanzi oħra ta' Revatio.
- jekk inti qed tiehu mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-uġiġħ tas-sider (jew "angina pectoris"). Revatio jista' jżied b'mod serju l-effetti ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini. Jekk inti m'intix ċert, staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek.
- qed/a tiehu riociguat. Din il-medicina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demmm). Ġie muri li inibituri ta' PDE5, bħal Revatio, iżidu l-effetti ipotensivi ta' din il-medicina. Jekk qed/a tiehu riociguat jew m'intix ċert/a għid lit-tabib tiegħek.
- jekk inti dan l-aħħar kellek attakk ta' puplesija jew attakk tal-qalb jew jekk għandek mard serju fil-fwied jew jekk inti għandek pressjoni baxxa hafna (<90/50 mmHg).
- jekk qed tiehu xi medicina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew mediċini li fihom ritonavir (għal HIV).

- jekk qatt tlift il-vista minhabba problema bil-passaġġ tad-demmm fin-nerv ta' l-ghajjn, msejha newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-ghajjn (NAION).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Revatio jekk inti:

- għandek marda li hija kkawzata minn vina imblukkata jew dejqa fil-pulmun aktar milli arterja imblukkata jew dejqa fil-pulmun.
- għandek marda serja tal-qalb.
- għandek problema fil-kompartamenti tal-qalb li jippompjaw id-demmm.
- għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demmm għol-pulmun.
- għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ.
- tlift ammont kbir ta' fluwidi tal-gisem (deidrazzjoni) li tista' tigrigi jekk toghroq hafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista' jigrigi jekk tkun ma tiflahx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
- għandek marda rari ereditarju fl-ghajnejn (*retinitis pigmentosa*).
- għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demmm (anemija *tas-sickle cell*), kanċer taċ-ċelloli tad-demmm (lewkimja), kanċer tal-mudullun (*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
- fil-preżenti inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta' tnixxija tad-demmm (bħal emofilja) jew problemi ta' fsada fl-immieher.
- qed tiehu mediċini għal problema tal-erezzjoni tal-pene.

Meta kien wżat għat-trattament tal-problema tal-erezzjoni tal-pene (ED), l-effetti sekondarji fuq il-viżta li ġejjin kienu rrapurtati bl-inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil bi frekwenza mhux magħrufa: tnaqqis jew telf tal-viżta parzjali, f'daqqa, temporanju, jew permanenti f'ghajjn waħda jew fit-tnejn .

Jekk għall-gharrieda jkollok tnaqqis fil-vista jew titef il-vista, **tiehux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġiġħ ġew irrappurtati f'irġiel wara li hadu sildenafil. Jekk għandek erezzjoni, li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, **tiehux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Konsiderazzjoni speċjali għall-pazjenti bi problemi fil-kliewi jew fil-fwied

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied għax id-doża tiegħek jista' jkollha bżonn aġġustament.

Tfal

Revatio m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' sena.

Mediċini oħra u Revatio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

- Mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-angina pectoris jew l-uġiġħ tas-sider (ara sezzjoni 2. Qabel ma tiehu Revatio) Riociguat
- Terapiji oħra għal pressjoni għolja fil-pulmun (e.ż. bosentan, iloprost)
- Mediċini li fihom St. John's Wort (prodott erbali mediċinali), rifampicin (użat għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital (użat, fost oħrajn, għal trattament ta' epilessija)
- Mediċini li jimpedixxu d-demmm milli jagħqad (per eżempju warfarin) għalkemm meta mogħtija flimkien ma rriżulta fl-ebda effett sekondarju
- Mediċini li fihom erythromycin, clarithromycin, telithromycin (dawn huma antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' ċertu infezzjonijiet batterjali), saquinavir (għal HIV) jew

nefazodone (għal dipressjoni mentali), għax jista' jkun li d-doża tiegħek ikollha bżonn xi aġġustament.

- Alpha-blockers (per eżempju doxazosin) għat-trattament ta' pressjoni għolja jew problemi fil-prostata, għaliex dawn iż-żewġ mediċini flimkien jistaw jirriżultaw fi tnaqqis tal-pressjoni (e.ż. sturdament, tħossok li se jtik hass hażin).
- Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

Meta tiehu Revatio ma' l-ikel u max-xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiġi trattat b'Revatio.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, jew qed tredda', taħseb biex toħroġ tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-mediċina. Revatio m'għandux jingħata waqt it-tqala għajr jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

Revatio m'għandux jingħata lil nisa li jista' jkollhom it-tfal sakemm ma jintużawx metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Revatio jgħaddi mill-ħalib tas-sider tiegħek f'livelli baxxi ħafna u mhuwiex mistenni li jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Revatio jista' jikkawża sturdament u effetti fuq il-vista. Inti għandek tkun konxju ta' kif inti tirreagġixxi għall-mediċina qabel ma ssuq jew thaddem xi magni.

Revatio fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, għandek tavża lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Revatio fih sodium

Revatio 20 mg pilloli fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Revatio

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina eżattament skont il-parir tat-tabib. Aċċerta ruġek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Fl-adulti, id-doża rrakomandata hija 20 mg tliet darbiet kuljum (meħudin minn 6 sa 8 sigħat 'il bogħod minn xulxin) ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Fit-tfal u adoloxxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena, id-doża rakkomandata hija 10 mg tliet darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti ta' ≤ 20 kg jew 20 mg tliet darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti ta' > 20 kg, ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel. Doži aktar għoljin m'għandhomx jintużaw fit-tfal. Din il-mediċina għandha tintuża biss fil-każ ta' amministrazzjoni ta' 20mg tliet darbiet kuljum. Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkun aktar xierqa biex jingħataw lill-pazjenti li jiżnu ≤ 20 kg u pazjenti oħra iżgħar li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli.

Jekk tiehu Revatio aktar milli suppost

M'għandekx tiehu aktar mediċina milli jgħidlek it-tabib.

Jekk tiehu aktar mediċina milli qalulek tiehu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Jekk tiehu aktar mediċina milli qalulek tiehu, jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji magħrufa.

Jekk tinsa tiehu Revatio

Jekk tinsa tiehu Revatio, hu doża malli tiftakar, imbagħad kompli hu l-mediċina tiegħek fil-hinijiet normali. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Revatio

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Revatio f'daqqa, dan jista' jirriżulta f'aggravar tas-sintomi. Ma għandekx tiegħaf tiehu Revatio sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq f'tit jiem qabel ma twaqqaf Revatio għal kollox.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il- medicína, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicína oħra, Revatio jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk jkollok xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin tiehux aktar Revatio u kkuntattja tabib immedjatament (ara wkoll sezzjoni 2):

- jekk ikollok tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista (frekwenza mhux magħrufa)
- jekk ikollok erezzjoni, kontinwa għal iktar minn 4 sigħat. Erezzjonijiet prolongati u kultant bl-uġiġh kienu rrapurtati fl-irġiel wara li ħadu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

Effetti sekondarji rrapportati komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, ħmuriġa fil-wiċċ, indigestjoni, dijarea u wġiġh fl-idejn jew fis-saqajn.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taħt il-ġilda, sintomi bhal ta' l-influwenza, infjammazzjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-celloli ħomor tad-demmm (anemija), żamma ta' fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, roġħda qawwiġa, sensazzjoni ta' rqađ ta' partijiet tal-ġisem (tingiż), sensazzjoni ta' hruq, telf fis-sensibbiltà tal-mess, demmm fuq wara ta' l-ġħajn, effetti fuq il-vista, vista mċajpra u sensitività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta' l-ġħajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-immieher, flisjoni, sogħla, kongestjoni fl-immieher, infjammazzjoni ta' l-istonku, gastro-enterite, hruq ta' stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmuriġa tal-ġilda, għaraq bil-lejl, uġiġh muskolari, uġiġh tad-dahar u temperatura għolja tal-ġisem.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 100 pazjent) inkludew, tnaqqis fl-akutezza fil-vista, vista' doppja, sensazzjoni mhux normali ta' l-ġħajn, fsada mill-pene, preżenza ta' demmm fis-semen u/jew fl-awrina u tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Raxx tal-ġilda u tnaqqis f'daqqa jew telf ta' smiġh u tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ġew irrappurtati wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

Tfal u adoloxxenti

L-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu rrapurtati b'mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti): pnemmonja, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb fin-naħa tal-lemin, xokk relatat mal-qalb, pressjoni tad-demmm għolja fil-pulmun, uġiġh fis-sider, ħass ħazin, infezzjoni respiratorja, bronkite, infezzjoni virali fl-istonku u fl-imsaren, infezzjonijiet fit-tratt urinarju u thassir tas-sniem.

Kien ikkunsidrat li l-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu relatati mat-trattament u kienu rrapurtati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 100 pazjent), reazzjoni allergika (bhal raxx fil-ġilda, nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tharħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibra'), konvulżjoni, tahbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta' smiġh, qtuġh ta' nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta' diġestjoni, tharħir minħabba disturb fil-fluss tal-arja.

Effetti sekondarji rrapurtati b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni, dijarea, influwenza u hruġ ta' demmm mill-immieher.

Effetti sekondarji rrapurtati b'mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu nawsja, zieda fl-erezzjonijiet, pnemmonja u flissjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Revatio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali, sabiex tilqa' mill-umidità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Revatio

- Is-sustanza attiva hi s-sildenafilil. Kull pillola fiha 20 mg ta' sildenafilil (bħala citrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 "Revatio fih sodium"), magnesium stearate.
Kisja b'rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Revatio fih lactose"), glycerol triacetate

Id-dehra ta' Revatio u l-kontenuti tal-pakkett

Revatio pilloli miksijin b'rita huma bojod u tondi. Il-pilloli huma mmarkati bi "VLE" fuq naħa u b'"RVT 20" fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma pprovduti f'pakketti ta' folji li fihom 90 pillola, 90 x 1 pillola bħala folji pperforati ta' doża waħda u f'pakketti ta' folji li fihom 300 pillola. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha huma għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni Għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:
Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, in-Netherlands

Manifattur:
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Franza.

jew

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, L-Ungerija.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott medicinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

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

Lietuva
Viatrix UAB
Tel: +370 52051288

България

Luxembourg/Luxemburg

Μαΐλαν ΕΟΟΔ
Τελ.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatrix CZ s.r.o.
Τελ: +420 222 004 400

Danmark
Viatrix ApS
Τlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatrix Healthcare GmbH
Τελ: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatrix OÜ
Τελ: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatrix Santé
Τέλ: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatrix Hrvatska d.o.o.
Τελ: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Τελ: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatrix Pharma S.r.l.
Τελ: +39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatrix SIA
Τελ: +371 676 055 80

Viatrix
Τél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatrix Healthcare Kft.
Τελ.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Limited
Τελ: (+356) 21 220 174

Nederland
Mylan Healthcare BV
Τελ: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatrix AS
Τlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Τελ: +43 1 86390

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

Portugal
Viatrix Healthcare, Lda.
Τελ: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Τελ: +40 372 579 000

Slovenija
Viatrix d.o.o.
Τελ: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatrix Slovakia s.r.o.
Τελ: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Τελ: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar fi:

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini : <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal websites ohra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Revatio 0.8mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni sildenafil

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Revatio
3. Kif għandu jingħata Revatio
4. X'effetti oħra jista' jkollu
5. Kif taħžen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tiffirma parti minn grupp ta' mediċinali msejha inibituri ta' phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Revatio ibaxxi il-pressjoni għolja fil-pulmun billi jwessa' l-kanali tad-demmm fil-pulmun. Revatio jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fil-kanali tad-demmm fil-pulmun (pressjoni arterjali pulmonari għolja).

Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni hija formulazzjoni ta' Revatio alternattiva għal dawkk il-pazjenti li temporanjament ma jistgħux jieħdu il-pilloli ta' Revatio.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Revatio

Ma għandekx tirċievi Revatio

- jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal sildenafil jew sustanzi oħra ta' Revatio.
- jekk inti qed tieħu mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-uġiġħ tas-sider (jew "angina pectoris"). Revatio jista' jżied b'mod serju l-effetti ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini. Jekk inti m'intix ċert, staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek.
- qed/a tieħu riociguat. Din il-mediċina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demmm). Ġie muri li inibituri ta' PDE5, bħal Revatio, iżidu l-effetti ipotensivi ta' din il-mediċina. Jekk qed/a tieħu riociguat jew m'intix ċert/a għid lit-tabib tiegħek.

- jekk inti dan l-aħħar kellek attack ta' puplesija jew attack tal-qalb jew jekk għandek mard serju fil-fwied jew jekk inti għandek pressjoni baxxa hafna (<90/50 mmHg).
- jekk qed tieħu xi medicina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew medicini li fihom ritonavir (għal HIV).
- jekk qatt tlift il-vista minħabba problema bil-passaġġ tad-demem fin-nerv ta' l-ghajn, msejha newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-ghajn (NAION).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Revatio jekk inti:

- għandek marda li hija kkawżata minn vina imblukkata jew dejqa fil-pulmun aktar milli arterja imblukkata jew dejqa fil-pulmun.
- għandek marda serja tal-qalb.
- għandek problema fil-kompartamenti tal-qalb li jippompjaw id-demem.
- għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demem ġol-pulmun
- għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ
- tlift ammont kbir ta' fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni) li tista' tiġri jekk toġhroq hafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista' jiġri jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
- għandek marda rari ereditarju fl-ghajnejn (*retinitis pigmentosa*).
- għandek abnormalità fiċ-ċelloli homor tad-demem (anemija tas-*sickle cell*), kanċer taċ-ċelloli tad-demem (lewkimja), kanċer tal-mudullun (*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
- fil-preżent inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta' nixxija tad-demem (bħal emofilja) jew problemi ta' fsada fl-immieher.
- qed tieħu medicini għal problema tal-erezzjoni tal-pene.

Meta kien wżat għat-trattament tal-problema tal-erezzjoni tal-pene (ED), l-effetti sekondarji fuq il-viżta li ġejjin kienu rrapurtati bl-inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil bi frekwenza mhux magħrufa: tnaqqis jew telf tal-viżta parzjali, f'daqqa, temporanju, jew permanenti f'ghajn waħda jew fit-tnejn .

Jekk għall-gharrieda jkollok tnaqqis fil-vista jew titef il-vista, **tieħux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġiġħ ġew irrappurtati f'irġiel wara li hađu sildenafil. Jekk għandek erezzjoni, li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, **tieħux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Konsiderazzjoni speċjali għall-pazjenti bi problemi fil-kliewi jew fil-fwied

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied għax id-doża tiegħek jista' jkollha bżonn aġġustament.

Tfal u adolexxenti

Revatio m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Medicini oħra u Revatio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra b'mod partikolari dawn li ġejjin:

- Medicini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-medicini jingħataw spiss biex itaffu l-angina pectoris jew l-uġiġħ tas-sider (ara sezzjoni 2. Qabel ma tieħu Revatio). Riociguat
- Terapiji oħra għal pressjoni għolja fil-pulmun (e.ż. bosentan, iloprost).
- Medicini li fihom St. John's Wort (prodott erbali medicinali), rifampicin (użat għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital (użat, fost oħrajn, għal trattament ta' epilessija).

- Mediċini li jimpedixxu d-demm milli jagħqad (per eżempju warfarin) għalkemm meta mogħtija flimkien ma rriżulta fl-ebda effett sekondarju .
- Mediċini li fihom erythromycin, clarithromycin, telithromycin (dawn huma antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' ċertu infezzjonijiet batterjali), saquinavir (għal HIV) jew nefazodone (għal dipressjoni mentali), għax jista' jkun li d-doża tiegħek ikollha bżonn xi aġġustament.
- Alpha-blockers (per eżempju doxazosin għat-trattament ta' pressjoni għolja jew problemi fil-prostata, għaliex dawn iż-żewġ mediċini flimkien jistaw jirriżultaw fi tnaqqis tal-pressjoni (e.ż. sturdament, tħossok li se jtik hażen).
- Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

Revatio ma' l-ikel u max-xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiġi trattat b'Revatio.

Tqala u Treddigh

Jekk inti tqila, jew qed tredda', taħseb biex toħroġ tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tirċievi din il-mediċina . Revatio m'għandux jingħata waqt it-tqala għajr jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

Revatio m'għandux jingħata lil nisa li jista' jkollhom it-tfal sakemm ma jintużawx metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Revatio jgħaddi mill-ħalib tas-sider tiegħek f'livelli baxxi hafna u mhuxwix mistenni li jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Revatio jista' jikkawża sturdament u effetti fuq il-vista. Inti għandek tkun konxju ta' kif inti tirreagġixxi għall-mediċina qabel ma ssuq jew thaddem xi magni.

3. Kif għandu jingħata Revatio

Revatio huwa mogħti bhala injezzjoni fil-vina u għandu dejjem jingħatalek mingħand it-tabib jew infermier. It-tabib ser jiddetermina kemm ser ikun twil it-trattament u kemm ser tirċievi Revatio injezzjoni fil-vina kuljum, u ser ikun it-tabib li jevalwa ir-rispons tiegħek u tal-kundizzjoni. Id-doża tas-soltu hija dik ta' 10 mg (ti tikkorrispondi għal 12.5 ml) tlett darbiet kuljum.

Injezzjoni ta' Revatio fil-vina ser tingħatalek minflok il-pilloli tiegħek ta' Revatio.

Jekk tirċievi Revatio aktar milli suppost

Jekk taħseb li rċevejt Revatio aktar milli suppost, kellek immedjatement lit-tabib tiegħek jew infermier. Jekk tiehu aktar mediċina milli qalulek tiehu, jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji magħrufa.

Jekk tiflef doża ta' Revatio

Minhabba li ser tingħata din id-doża taħt superviżjoni medika mill-qrib, m'jhuwix mistenni li ser tiflef doża minnhom. Minkejja dan, għandek tinforma immedjatement lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk dan taħseb li tliet doża.

Ma għandiex tingħata doża doppja biex tpatti għad-doża nieqsa.

Jekk tieqaf l-użu ta' Revatio

Jekk twaqqaq it-trattament tiegħek b'Revatio f'daqqa, dan jista' jirriżulta f'aggravar tas-sintomi. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża fuq ftit jiem qabel ma twaqqaq Revatio għal kollox.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti Sekondarji Possibbli

Bhal kull mediċina oħra, Revatio jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Tiehux aktar Revatio jekk inti jkollok xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin u kkuntattja tabib immedjatament (ara wkoll sezzjoni 2):

- jekk ikollok tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista (frekwenza mhux magħrufa)
- jekk ikollok erezzjoni, kontinwa għal iktar minn 4 sigħat. Erezzjonijiet prolongati u kultant bl-uġiġh kienu rrapurtati fl-irġiel wara li hađu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

Effetti sekondarji rrapurtati fi studju kliniku b'Revatio fil-vina kienu simili għal dawk irrapurtati fi studji kliniċi bil-pilloli Revatio. Fi studju kliniċi l-effetti sekondarji rrapurtati komuni (jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu, fwawar fil-wiċċ, uġiġh ta' ras, pressjoni tad-demm baxxa u dardir. Fi studji kliniċi effetti sekondarji rrapurtati komuni (jaffetwaw sa 1 minn kull 10) f'pazjenti bi pressjoni arterjali għolja kienu fwawar fil-wiċċ u dardir.

Fi provi kliniċi bil-pilloli Revatio, effetti sekondarji rrapportati komuni hafna (jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, hmurija fil-wiċċ, indiġestjoni, dijarea u wġiġh fl-idejn jew fis-saqajn.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taħt il-ġilda, sintomi bħal ta' l-influenza, infjammazzjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija), żamma ta' fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, roġħda qawwija, sensazzjoni ta' irqad ta' partijiet tal-ġisem (tingiż), sensazzjoni ta' ħruq, telf fis-sensibbiltà tal-mess, demm fuq wara ta' l-ġhajjn, effetti fuq il-vista, vista mċajpra u sensitività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta' l-ġhajjn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-immieher, flisjoni, sogħla, kongestjoni fl-immieher, infjammazzjoni ta' l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta' stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, hmurija tal-ġilda, għaraq bil-lejl, uġiġh muskolari, uġiġh tad-dahar u temperatura għolja tal-ġisem.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod mhux komuni (jaffetwaw sa 1 minn kull 100 pazjent) inkludew, tnaqqis fl-akutezza fil-vista, vista doppja, sensazzjoni mhux normali ta' l-ġhajjn, fsada mill-pene, preżenza ta' demm fis-semen u/jew fl-awrina, u tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Raxx tal-ġilda u tnaqqis f'daqqa jew telf ta' smiġh u tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ġew irrapurtati wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Revatio

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u il-pakkett wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Revatio m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Revatio

- Is-sustanza attiva hi s-sildenafil. Kull ml fih 0.8mg ta' sildenafil (bħala citrate). Kull kunjett ta' 20 ml fih 20mg sildenafil (bħala citrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma glukosju u ilma għall-injezzjonijiet

Id-dehra ta' Revatio u l-kontenuti tal-pakkett

Kull pakkett ta' Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni fih kunjett ta' 20 ml, tal-ħgieg ċar, magħluq b'tapp tal-gomma chlorobutyl u sigill ta' l-aluminjum.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Urhojn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, in-Netherlands.

Manifattur:

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Franza.

Għal kull taġrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viartis Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis 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

Viartis Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Viartis Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi:**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini : <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal websites oħra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali sildenafil

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Revatio
3. Kif għandek tiehu Revatio
4. X'effetti oħra jista' jkollu
5. Kif taħzen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Revatio u għalxiex jintuża

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tiffurma parti minn grupp ta' mediċinali msejha inibituri ta' phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Revatio ibaxxi il-pessjoni għolja fil-pulmun billi jwessa' l-kanali tad-demmm fil-pulmun.

Revatio jintuża fl-adulti, tfal u adoloxxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena għat-trattament ta' pressjoni arterjali pulmonari għolja (pressjoni għolja fil-kanali tad-demmm fil-pulmun).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Revatio

Tieħux Revatio

- jekk inti allergiku/a għal sildenafil jew sustanzi oħra ta' din il-medicina (mniżżla f'sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiehu mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-uġiġħ tas-sider (jew "angina pectoris"). Revatio jista' jzied b'mod serju l-effetti ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini. Jekk inti m'intix ċert, staqsi lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek.
- qed/a tiehu riociguat. Din il-medicina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demmm). Ġie muri li inibituri ta' PDE5, bħal Revatio, iżidu l-effetti ipotensivi ta' din il-medicina. Jekk qed/a tiehu riociguat jew m'intix ċert/a għid lit-tabib tiegħek.
- jekk inti dan l-aħħar kellek attakk ta' puplesija jew attakk tal-qalb jew jekk għandek mard serju fil-fwied jew jekk inti għandek pressjoni baxxa hafna (<90/50 mmHg).
- jekk qed tiehu xi medicina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew li fiha ritonavir (għal HIV).

- jekk qatt tlift il-vista minhabba problema bil-passaġġ tad-demmm fin-nerv ta' l-ghajjn, msejha newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-ghajjn (NAION).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Revatio jekk inti

- għandek marda li hija kkawżata minn vina imblukkata jew dejqa fil-pulmun aktar milli arterja imblukkata jew dejqa fil-pulmun.
- għandek marda serja tal-qalb
- għandek problema fil-kompartamenti tal-qalb tiegħek li jippompjaw id-demmm
- għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demmm għol-pulmun
- għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ
- tlift ammont kbir ta' fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni) li tista' tigrigi jekk toghroq ħafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista' jigrigi jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
- għandek marda rari ereditarju fl-ghajnejn (*retinitis pigmentosa*).
- għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demmm (anemija *tas-sickle cell*), kanċer taċ-ċelloli tad-demmm (lewkimja), kanċer tal-mudullun (*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
- fil-preżent għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta' tnixxija tad-demmm (bħal emofilja) jew problemi ta' fsada fl-immieher.
- qed tiehu mediċini għal problema tal-erezzjoni tal-pene.

Meta kien wżat għat-trattament tal-problema tal-erezzjoni tal-pene (ED), l-effetti sekondarji fuq il-viżta li ġejjin kienu rrapurtati bl-inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil bi frekwenza mhux magħrufa: tnaqqis jew telf tal-viżta parzjali, f'daqqa, temporanju, jew permanenti f'ghajjn waħda jew fit-tnejn .

Jekk għall-gharrieda jkollok tnaqqis fil-vista jew titef il-vista, **tieħux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġiġħ ġew irrappurtati f'irġiel wara li hađu sildenafil. Jekk għandek erezzjoni, li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, **tieħux iktar Revatio u kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

Konsiderazzjoni speċjali għall-pazjenti bi problemi fil-kliewi jew fil-fwied

Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied għax id-doża tiegħek jista' jkollha bżonn aġġustament.

Tfal

Revatio m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' sena.

Mediċini oħra u Revatio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hađt dan l-aħħar xi mediċini oħra:

- Mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-angina pectoris jew l-uġiġħ tas-sider (Ara Sezzjoni 2. Qabel ma tiehu Revatio) Riociguat
- Terapiji oħra għal pressjoni għolja fil-pulmun (e.ż. bosentan, iloprost)
- Mediċini li fihom St. John's Wort (prodott erbali mediċinali), rifampicin (użat għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital (użat, fost oħrajn, għal trattament ta' epilessija)
- Mediċini li jimpedixxu d-demmm milli jagħqad (per eżempju warfarin) għalkemm mogħtija flimkien ma' ma rriżulta fl-ebda effett sekondarju
- Mediċini li fihom erythromycin, clarithromycin, telithromycin (dawn huma antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' ċertu infezzjonijiet batterjali), saquinavir (għal HIV) jew

nefazodone (għal dipressjoni mentali), għax jista' jkun li d-doża tiegħek ikollha bżonn xi aġġustament

- Alpha-blockers (per eżempju doxazosin) għat-trattament ta' pressjoni għolja jew problemi fil-prostata, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal-parir qabel ma tiehu Revatio għaliex dawn iż-żewġ mediċini flimkien jistaw jirriżultaw f'sintomi ta' tnaqqis tal-pressjoni (e.ż. sturdament, thossok li se jtik hass hażin).
- Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

Meta tiehu Revatio mal-ikel u max-xorb

M'għandekx tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiġi trattat b'Revatio.

Tqala u Treddigh

Jekk inti tqila, jew qed tredda', taħseb biex toħroġ tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-mediċina. Revatio m'għandux jingħata waqt it-tqala għajr jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

Revatio m'għandux jingħata lil nisa li jista' jkollhom it-tfal sakemm ma jintużawx metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Revatio jgħaddi mill-halib tas-sider tiegħek f'livelli baxxi hafna u mhuwiex mistenni li jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Revatio jista' jikkawża sturdament u effetti fuq il-vista. Inti għandek tkun konxju ta' kif inti tirreagġixxi għall-mediċina qabel ma ssuq jew thaddem xi magni.

Revatio fih sorbitol

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih 250 mg sorbitol f'kull ml ta' suspensjoni rikostitwita orali.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat/a b'intolleranza ereditarja tal-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti (jew ibnek / bintek) tiehu jew tingħata dan il-prodott mediċinali.

Revatio fih sodium benzoate

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih 1 mg sodium benzoate f'kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita. Sodium benzoate jista' jżid il-livelli ta' sustanza msejha bilirubina. Livelli għoljin ta' bilirubina jistgħu jwasslu għal suffejra (sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn) u jistgħu jwasslu wkoll għal hsara fil-moħħ (encefalopatija) fi trabi tat-twelid (sa 4 ġimghat).

Revatio fih sodium

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml ta' suspensjoni orali rikostitwita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Revatio

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina eżattament skont il-parir tat-tabib. Aċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Fl-adulti, id-doża rrakomandata hija 20 mg tliet darbiet kuljum (meħudin minn 6 sa 8 sigħat 'il bogħod minn xulxin) ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Fit-tfal u adolexxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena, id-doża rakkomandata hija 10 mg (1 ml ta' suspensjoni orali) tlett darbiet kuljum fit-tfal u adolexxenti li jiżnu 20 kg jew anqas, jew 20 mg (2 ml ta' suspensjoni orali jew pillola waħda) tlett darbiet kuljum fit-tfal u adolexxenti ta' > 20 kg, ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel. Doži aktar għoljin mhumiex rakkomandati fit-tfal.

Is-suspensjoni orali għandha tithawwad sew għal mhux inqas minn 10 seconds qabel tintuża.

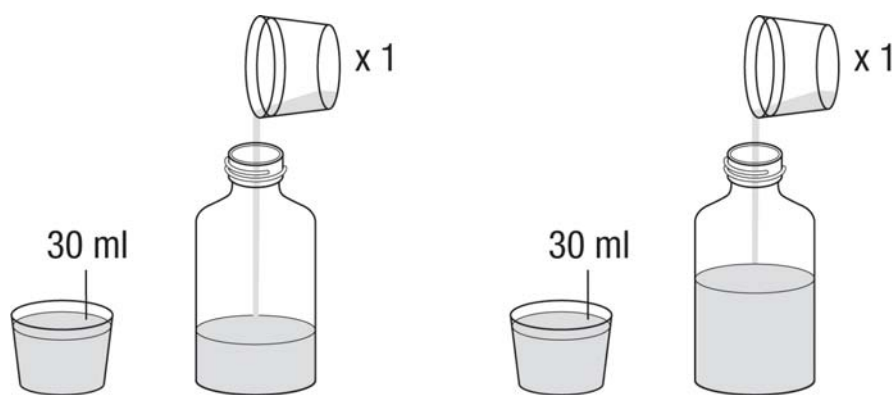
Istruzzjoni dwar kif tihallat is-suspensjoni orali

Huwa rrakomandat li l-ispizjar tiegħek iħallatlek (jimlilek) is-suspensjoni orali qabel ma' jagħtijilek.

Jekk mħallta, is-suspensjoni orali jkun fil-forma likwida, Jekk it-trab mhux mħallat, inti għandek tħallat is-suspensjoni orali skont l-istruzzjonijiet t'hawn taht.

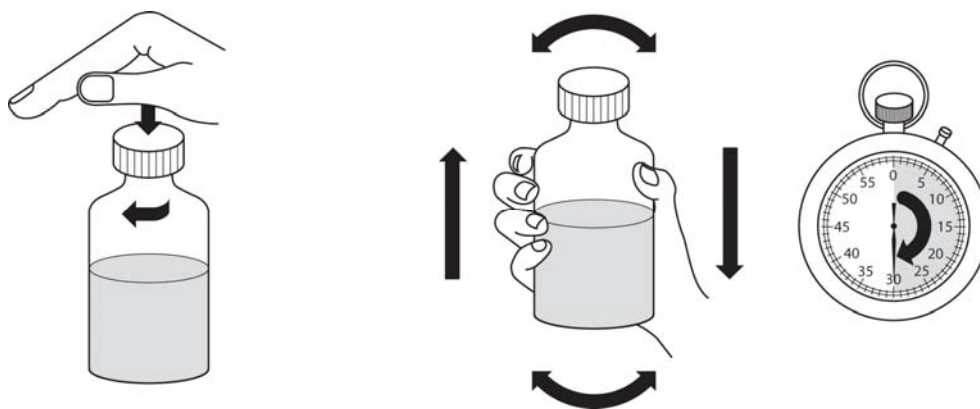
Nota: Volum totali ta' 90 ml (3 x 30 ml) ta' ilma għandu jintuża biex jithaltu il-kontenuti tal-flixxun irrispettivament mid-doża li ser tiehu.

1. Tektek il-flixxun biex it-trab ma jibqax magħqud.
2. Nehhi l-għatu.
3. Kejjel 30 ml ta' ilma billi timla t-tazza tal-kejl (inkluża fil-kartuna) sal-linja mmarkata mbagħad ferra ġol-flixxun. Kejjel 30 ml ta' ilma oħra permezz tat-tazza u žid dan ġol-flixxun. (stampa 1)



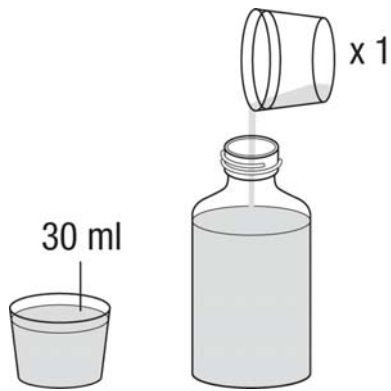
stampa 1

4. Erga' poggi l-għatu u hawwad il-flixxun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda (stampa 2).



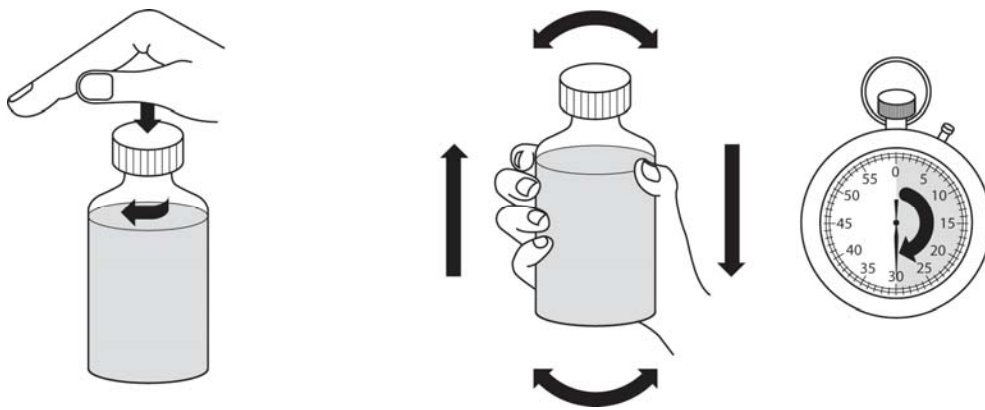
stampa 2

5. Nehhi l-għatu.
6. Kejjel 30 ml ta' ilma oħra permezz tat-tazza u žid dan ġol-flixxun. Dejjem għandek iżżid total ta' 90 ml (3 x 30 ml) ta' ilma irrispettivament mid-doża li qed tiehu (stampa 3).



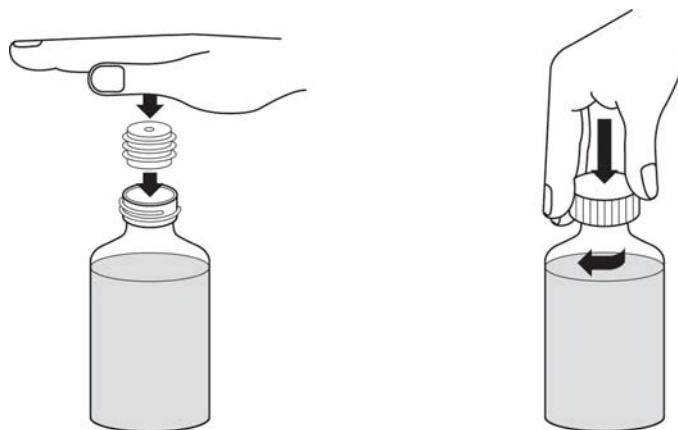
stampa 3

7. Erga' poġġi l-ġhatu u hawwad il-flixxun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda (stampa 4).



stampa 4

8. Nehhi l-ġhatu.
 9. Għafas l-adapter tal-flixxun fl-għonq tal-flixxun (kif muri fl-istampa 5 hawn taħt). L-adapter huwa pprovdut sabiex inti tkun tista' timla s-siringa tad-dożagg għall-użu orali bil-medicina mill-flixxun. Erga' poġġi l-ġhatu tal-flixxun.



stampa 5

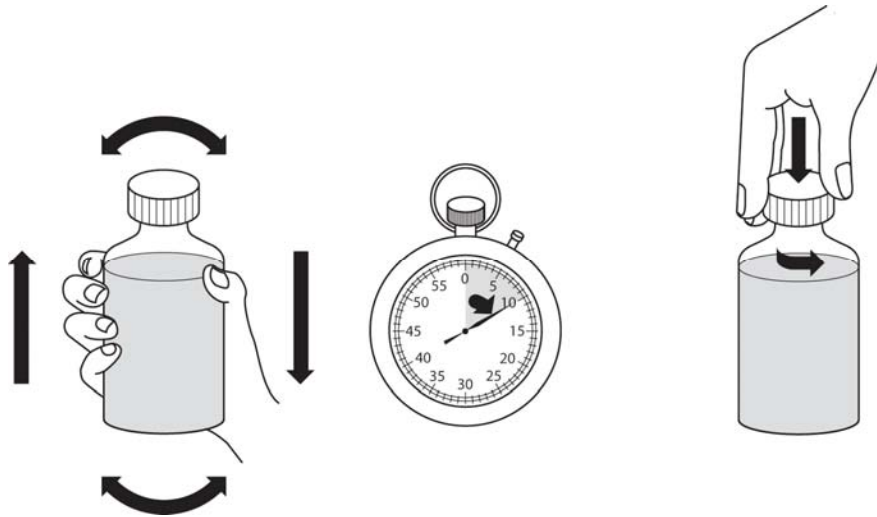
10. Meta jkun rikostitwit, it-trab iwassal għal suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-ġheneb. Ikteb id-data ta' skadenza tas-suspensjoni orali rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (id-data ta' skadenza tas-suspensjoni oral mħallta hija ta' 30 ġurnata mid-data ta' rikostituzzjoni). Kull fdal

tas-suspensjoni orali li ma jkunx intuża għandu jintrema jew erġa' tih lill-ispizjar tiegħek wara din id-data.

Istruzzjonijiet għall-użu

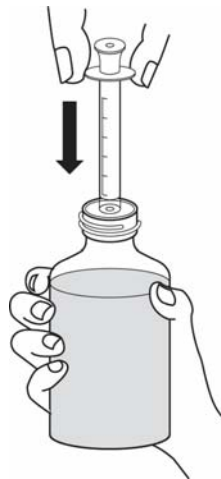
L-ispizjar tiegħek għandu jtik parir ta' kif tkejjel il-medicina bl-użu tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li tinstab fil-pakkett. Meta s-suspensjoni orali tkun rikostitwita, din għandha tkun amministrata biss bl-użu tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li tinstab ma' kull pakkett. Ara l-istruzzjonijiet t'hawn taht qabel ma tuża s-suspensjoni orali.

1. Hawwad sew il-flixxun magħluq tas-suspensjoni orali rikostitwita għal mhux inqas minn 10 sekondi qabel l-użu. Nehhi l-ghatu (stampa 6).



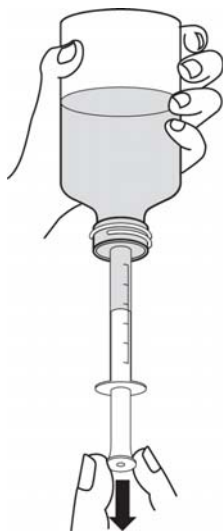
stampa 6

2. Waqt li l-flixxun ikun wieqaf, fuq wiċċ ċatt, dahhal il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali għol-adapter (stampa 7).



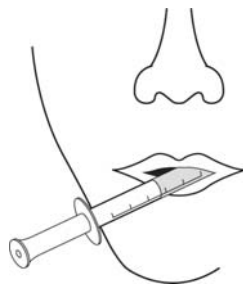
stampa 7

3. Aqleb il-flixxun bil-maqlub waqt li żżomm is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali f'postha. Iġbed il-plaġer tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lura bil-mod sal-marka tal-kejl li turi d-doża li inti trid (tiġbid ta' 1 ml iwassal għal doża ta' 10 mg, tiġbid ta' 2 ml iwassal għal doża ta' 20 mg). Biex tkejjel id-doża eżattament, it-tarf ta' fuq tal-plaġer għandu jkun fil-linja mal-marka tal-kejl xierqa fuq is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali (stampa 8).



stampa 8

4. Jekk tara bżieġaq kbar, mbotta l-plaġer bil-mod lura għos-siringa. Dan ser jerga' jitfa' il-medicina lura għol-flixxun. Erga' irrepeti punt numru 3.
5. Aqleb il-flixxun lura wieqaf bis-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li għadha f'postha. Nehhi s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali mill-flixxun.
6. Poġġi l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali fil-halq. Ipponta l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lejn 'il gewwa tal-haddejn. Imbotta il-plaġer tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali '1 isfel BIL-MOD. Titfax il-medicina '1 barra f'daqqa. Jekk il-medicina ser tinghata lil xi tifel jew tifla, kun ċert li t-tifel jew tifla jkunu bilqieghda, jew jinżammu bil-wieqfa, qabel ma tinghata il-medicina (stampa 9).



stampa 9

7. Erga' poġġi l-għatu tal-flixxun, u halli l-adapter tal-flixxun f'postu. Aħsel is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali kif muri hawn taht.

Tindif u taħzin tas-siringa:

1. Is-siringa għandha titnaddaf wara kull doża. Iġbed il-plaġer '1 barra mis-siringa u aħsel iż-żewġ partijiet bl-ilma.
2. Ixxotta ż-żewġ partijiet. Imbotta l-plaġer lura għos-siringa. Żommha f'post nadif u sigur flimkien mal-medicina.

Jekk tiehu Revatio aktar milli suppost

M'għandekx tiehu aktar mediċina milli jgħidlek it-tabib.

Jekk tiehu aktar mediċina milli qalulek tiehu, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Jekk tiehu aktar mediċina milli qalulek tiehu, jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji magħrufa.

Jekk tinsa tiehu Revatio

Jekk tinsa tiehu Revatio, hu doża malli tiftakar, imbagħad kompli hu l-mediċina tiegħek fil-hinijiet normali. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Revatio

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Revatio f'daqqa, dan jista' jirriżulta f'aggravar tas-sintomi. Ma għandekx tieqaf tiehu Revatio sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel hekk it-tabib. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq ftit jiem qabel ma twaqqaf Revatio għal kollox.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti Sekondarji Possibbli

Bhal kull mediċina oħra, Revatio jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Tieħux aktar Revatio jekk inti jkollok xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin u kkuntattja tabib immedjatament (ara wkoll sezzjoni 2):

- jekk ikollok tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista (frekwenza mhux magħrufa)
- jekk ikollok erezzjoni, kontinwa għal iktar minn 4 sigħat. Erezzjonijiet prolongati u kultant bl-uġiġh kienu rrapurtati fl-irġiel wara li ħadu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

Effetti sekondarji rrapportati komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, ħmuriġa fil-wiċċ, indigestjoni, dijarea u uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jaffettwaw sa 1 minn 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taht il-gilda, sintomi bħal ta' l-influwenza, infjammazzjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-dem (anemija), żamma ta' fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranġa, roġħda qawwiġa, sensazzjoni ta' rqad ta' partijiet tal-ġisem (tingiż), sensazzjoni ta' ħruq, telf fis-sensibbiltà tal-mess, demm fuq wara ta' l-għajn, effetti fuq il-vista, vista mċajpra u sensitività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta' l-għajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-immieħer, flisjoni, soġħla, kongestjoni fl-immieħer, infjammazzjoni ta' l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta' stonku, murli, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmuriġa tal-gilda, għaraq bil-lejl, uġiġh muskolari, uġiġh tad-dahar u temperatura għolja tal-ġisem.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod mhux komuni (jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent) inkludew, tnaqqis fl-akutezza fil-vista, vista' doppja, sensazzjoni mhux normali ta' l-għajn, fsada mill-pene, preżenza ta' demm fis-semen u/jew fl-awrina, u tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Raxx tal-gilda u tnaqqis f'daqqa jew telf ta' smiġħ u tnaqqis fil-pessjoni tad-demm ġew irrappurtati wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

Tfal u adoloxxenti

L-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu rrapurtati b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti): pnemmonġa, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb fin-naħa tal-lemin, xokk relatat mal-qalb, pessjoni tad-demm għolja fil-pulmun, uġiħ fis-sider, ħass ħażin, infezzjoni respiratorġa, bronkite, infezzjoni virali fl-istonku u fl-imsaren, infezzjonijiet fit-tratt urinarju u thassir tas-sniem.

Kien ikkunsidrat li l-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu relatati mat-trattament u kienu rrapurtati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 100 pazjent), reazzjoni allergika (bħal raxx fil-gilda, nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tharħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibra'),

konvulzjoni, tahbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta' smigh, qtugh ta' nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta' digestjoni, tharhir minhabba distrib fil-fluss tal-arja.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu ugigh ta' ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni u dijarea, influwenza u hrug ta' demm mill-imnieher.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jistghu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu nawsja, zieda fl-erezzjonijiet, pnemonja u flissjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Revatio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Trab

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali, sabiex tilqa' mill-umidità.

Suspensjoni orali rikostitwita

Ahżen f'temperatura inqas minn 30°C jew fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2 °C u 8 °C. Armi kull fdal tas-suspensjoni orali li ma jkunx intuża 30 ġurnata wara r-rikostituzzjoni.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Revatio

- Is-sustanza attiva hi s-sildenafil (bħala sildenafil citrate).
Wara ir-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni orali fih 10 mg ta' sildenafil (bħala citrate)
Flixkun wiehed ta' suspensjoni orali rikostitwita (112 ml) fih 1.12 g ta' sildenafil ((bħala citrate)
- Is-sustanzi l-ohra huma: Trab għal suspensjoni orali: sorbitol (E420) (ara sezzjoni 2 "Revatio fih sorbitol"), citric acid anhydrous, sucralose, sodium citrate (E331) (ara sezzjoni 2 "Revatio fih sodium"), xanthan gum, titanium dioxide (E171), sodium benzoate (E211) (ara sezzjoni 2 "Revatio fih sodium benzoate" u "Revatio fih sodium"), silica, colloidal anhydrous; Togħma tal-gheneb: maltodextrin, meraq ikkoncentrat tal-gheneb, gum acacia, meraq ikkoncentrat tal-pineapple, citric acid anhydrous, togħma naturali

Id-dehra ta' Revatio u l-kontenuti tal-pakkett

Revatio huwa fornut bħala trab abjad għal offwajt għal suspensjoni orali li jagħti suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-gheneb meta jiġi rikostitwit mal-ilma.

Flixkun tal-ħgieġ ambra wiehed ta' 125ml (b'għatu tal-polyethylene bil-kamini biex jingħalaq) fih 32.27g ta' trab għal suspensjoni orali.

Meta jiġi rikostitwit, il-flixxkun ikun fih 112 ml ta' suspensjoni orali, li minnhom 90 ml huma misjuba li jintużaw għad-dożaġġ u amministrazzjoni.

Daqs tal-pakkett: Flixxkun wiehed.

Kull pakkett fih ukoll tazza tal-kejl tal-polypropylene (bil-marki tal-kejl li jindikaw 30 ml), siringa tal-polypropylene tad-dożaġġ għall-użu orali (3 ml) bil-plaġer tal-HDPE u adapter press-in għall-flixxkun tal-LDPE.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Urjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, in-Netherlands.

Manifattur:

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Franza.

jew

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, L-Ungerija.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: +34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viartis Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis 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

Viartis Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Viartis Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi:**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini : <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal websites oħra dwar mard rari u kura.