|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall Revatio, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/000638/N/0112) jiġu enfasizzati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio> |

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Revatio 20 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 20 mg ta’ sildenafil (bħala 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. GĦAMLA 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. TAGĦRIF 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-emodinamiċi tal-pulmun ġiet murija fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma’ mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1).

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif jingħata**

Trattament għandu jinbeda 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 jieħdu Revatio biex jieħdu doża mill-aktar fis possibli mbagħad ikomplu bid-doża normali. Pazjenti m’għandhomx jieħdu doża doppja biex ipattu għad-doża nieqsa.

*Użu fil-popolazzjoni pedjatrika (Et*à *ta’ bejn sena u 17-il sena)*

F’pazjenti pedjatriċi ta’ età ta’ bejn sena u 17-il sena, id-doża rrakkomandata f’pazjenti li jiżnu < 20 kg hija ta’ 10 mg tlett darbiet kuljum u f’pazjenti li jiżnu > 20 kg id-doża rrakkomandata hija ta’ 20 mg tlett darbiet kuljum. Dożi aktar għoljin mhumiex rrakkomandati 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 jibilgħu pilloli.

*Użu f’pazjenti li qed jieħdu 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’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-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-krejatinina < 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 ittolerata 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 minħabba li r-riskji jegħlbu 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, minħabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, ma’ stimulaturi ta’ guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikat 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 minħabba 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 kontraindikat f’pazjenti li għandhom:

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta’ puplesija jew infart mijokardijaku,

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

* 1. **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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-terapiji li huma rrakkomandati 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 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 mhuwiex rakkomandat.

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

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 rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b’kawtela jekk il-pazjenti b’ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati ħażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief ghal 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’ sidenafil, fosthom infart mijokardijaku, anġina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, arritmja ventrikulari, emorraġija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn l-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 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 għajnuna 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.

Avvenamenti 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 jieħdu 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, tobba 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 isaħħaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta’ sodium nitroprusside *in vitro* . M’hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ l-amminstrazzjoni ta’ sildenafil f’pazjenti b’mard ta’ fsada (tnixxijja tad-demm) 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 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-possibilta ta’ mard assoċjat ta’ imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Lactose monohydrate huwa preżenti fil-kisja tal-pillola. Din il-mediċina 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’teħid ta’ ammont baxx ta’ sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

L-użu ta’ sildenafil ma’ bosentan

L-effikacja 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 ħin 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).

* 1. **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 iżidu 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 ġie valutat (ara sezzjoni 4.8 u 5.1).

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

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

Analiżi 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 kkumbinati 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 % ogħla, rispettivament, meta mqabbla ma’ pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet ogħla fuq doża ta’ 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma’ espożizzjoni ta’ 20 mg tlett darbiet kuljum. Din il-medda ta’ konċentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta’ sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (ħlief 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 ħin 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. Analiżi 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 ħin, bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John’s wort u rifamipicin.

Ko-amministrazzjoni ta’ l-inibitur ta’ HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti ħafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma’ sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 300 % (4 darbiet) fis-Cmax 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 wieħed u ieħor 200 ng/ml, imqabblin ma’ bejn wieħed u ieħor 5 ng/ml meta sildenafil ingħata 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 darbiet kuljum) ma’ sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 140 % fis-Cmax ta’ sildenafil u żieda ta’ 210 % fl-AUC ta’ sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinteċi ta’ saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, 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-dożi, 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, Cmax u tmax, 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 effett medju, bejn dak ta’ ritonavir u inibituri ta’ CYP3A4 bħal 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).

Analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuġġerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta’ beta blockers f’kumbinazzjoni ma’ substrati ta’ CYP3A4 tista’ tirriżulta f’żieda addiżjonali fl-espożizzjoni ta’ sildenafil meta mqabbla ma’ amministrazzjoni ta’ substrati ta’ CYP3A4 waħidhom.

Il-meraq 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-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat.

Doża waħda ta’ mediċina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponiblità ta’ sildenafil

L-għoti fl-istess ħin 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. Minħabba 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 dgħajjef ta’ ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 ( 1C50 > 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 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 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-ħin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicyclic (150 mg).

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

Fi studju fuq voluntiera f’saħħithom sildenafil b’ammont stabbli (80 mg tlett darbiet 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 darbiet kuljum) ta’ qawwa iżgħar milli minn dik li dehret f’voluntiera b’saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma’ 80 mg ta’ sildenafil tliet darbiet 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 sindenafil 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 iperplażja beninn tal-prostata (BPH) stabbilizzati 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 (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 taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-teħid fl-istess ħin ta’ riociguat ma’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontraindikat (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 pressjoni għolja kienet assoċjata ma’ tnaqqis sinifikament akbar fil-pressjoni tad-demm meta mqabbel mal-għoti 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 Treddigħ**

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

Minħabba nuqqas ta’ informazzjoni tal-effetti ta’ Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhuwiex rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu 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 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).

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

Treddigħ

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 ħafna. M’hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta’ twelid li qegћdin jiġu mreddgћin, iżda l-ammonti inġestiti 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 bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

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

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi plaċebo ta’ kif jaħdem 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 ingħataw il-plaċebo b’mod każwali. It-tul tat-trattament kien ta’ 12-il ġimgħa. Il-frekwenza totali tat-twaqqif ta’ sildenafil f’pazjenti trattati b’dożi ta’ 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID kienet 2.9 %, 3.0 % u 8.5 % rispettivament, meta mqabbla ma’ 2.9 % tal-plaċebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju pivitali, 259 daħlu 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 pivitali kkontrollat bi plaċebo fuq Revatio bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti ġol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta’ 134 pazjent ġew trattati b’Revatio (f’titrazzjoni 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 plaċebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta’ 16-il ġimgħa. 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 plaċebo/epoprostenol. Rapporti ġodda ta’ reazzjonijiet avversi, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta’ sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, konġestjoni fl-imnieħer, għaraq bil-lejl, uġigħ fid-dahar u nixfa fil-ħalq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġigħ ta’ ras, fwawar, uġigħ fl-estremitajiet u edema ġew innutati fi frekwenza ogħla f’pazjenti ttrattati b’sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma’ pazjenti ttrattati bi plaċebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu 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 plaċebo 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-plaċebo kienu uġigħ ta’ ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġigħ fl-estremitajiet.

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 ġraw f’ > 1 % tal-pazjenti ttrattati b’Revatio u li kienu iktar frekwenti (> 1 % differenza) b’Revatio fl-istudju pivitali jew fis-sett ta’ tagħrif ikkombinat ta’ Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi plaċebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f’dożi ta’ 20, 40 jew 80 mg TID huma mniżżla f’Tabella 1 hawn taħt f’sezzjonijiet ta’ frekwenza (komuni ħafna (≥ 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, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà 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 plaċebo 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 |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** |  |
| Komuni | anemija |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** |  |
| Komuni | ritenzjoni tal-likwidi |
| **Disturbi psikjatriċi** |  |
| Komuni | insomnja, ansjeta |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ ta’ ras |
| Komuni | emikranja, rogħda, parasiteżija, sensazzjoni ta’ ħruq, ipoesteżja |
| **Disturbi fl-għajnejn** |  |
| Komuni | emorroġija retinali tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sijanopsja, irritazzjoni fl-għajnejn, iperimija fl-għajnejn |
| Mhux komuni  Mhux magħruf | tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-għajn  *Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-għajn (NAION)\*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina\*, difett fil-kamp visiv\** |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** |  |
| Komuni  Mhux magħrufa | vertigo  *telf ta’ smigħ f’daqqa* |
| **Disturbi vaskulari** |  |
| Komuni ħafna | fwawar |
| Mhux magħrufa | pressjoni baxxa |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  |
| Komuni | epistassi, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer |
| **Disturbi gastro-intestinali** |  |
| Komuni ħafna | dijarea, dispepsja |
| Komuni | gastrite, marda tal-gastrooesophageal reflux, murliti, nefħa fl-istonku, ħalq xott |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** |  |
| Komuni  Mhux magħruf | alopeċja, eritema, għaraq bil-lejl  *raxx* |
| **Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ fl-estremitajiet |
| Komuni | mijalġja, uġigħ fid-dahar |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja**  Mhux komuni | ematurja |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** Mhux komuni  Mhux magħrufa | emorraġija fil-pene, ematospermia,  gynaecomastia  *prijapiżmu, żieda fl-erezzjonijiet* |
| **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 ġie 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 seħħew (bi frekwenza ta’ ≥ 1%) f’pazjenti li kienu qed jieħdu Revatio (dożi kkombinati) u bi frekwenza > 1 % meta mqabbla ma’ pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo kienu deni, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju (kull waħda 11.5%), rimettar (10.9%), żieda 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 pnewmonja, 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 dawk 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 dawk fit-tul kienu ġeneralment simili għal dawk osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f’>10% tal-229 suġġett trattati b’sildenafil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta’ fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġigħ ta’ ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), farinġite (18%), deni (17%), dijarea (15%), u influwenza, epistassi (12% kull wieħed). 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-erbgħa u disgħin 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 seħħew bi frekwenza ta’ ≥ 1 % f’pazjenti li qed jirċievu sildenafil (dożi kkombinati) kienu pnewmonja (7.4%), insuffiċjenza kardijaka, pressjoni għolja fil-pulmun (5.2% f’kull wieħed), infezzjoni fil-parti ta’ fuq tas-sistema respiratorja (3.1% f’kull wieħed), insuffiċjenza ventrikulari fin-naħa tal-lemin, gastroenterite (2.6% f’kull wieħed), ħass ħażin, bronkite, bronko-pnewmonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wieħed), uġigħ fis-sider, tħassir tas-snien (1.7% f’kull wieħed), u xokk kardjoġeniku, gastroenterite virali, infezzjoni fit-tratt urinarju (1.3% f’kull wieħed).

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 arritmija 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Fi studji ta’ voluntiera b’doża waħda, ta’ dożi sa 800 mg, reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk li ġraw b’dożi iżgħar, iżda r-rati ta’ inċidenza u s-severità żdiedu. Dożi singli ta’ 200 mg iriżultaw f’żieda fl-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi ( uġigħ ta’ ras, ħmura, sturdament, dispepsja, konġestjoni nażali, u vista mibdula).

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

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif 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 nvolut 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 jikkaġuna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demm sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f’effetti kliniċi. Wara dożi 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 dożi kroniċi ta’ 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, dehru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm (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.

Dożi orali singoli ta’ sildenafil sa 100 mg f’voluntiera b’saħħithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara dożi kroniċi ta’ 80 mg, tlett darbiet kuljum f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma ġie 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-demm sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b’7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressjoni medja tad-demm sistolika tal-pulmun naqset b’9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demm 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’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 plaċebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma’ mard tat-tessut konnettiv, u PAH wara kirurġija ta’ feriti konġenitali 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 bħala 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 konġenitali fil-qalb. Ħafna 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 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 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-ġimgħa 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 minħabba 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, żieda 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 ġimgħat ta’ trattament u dan l-effett baqa’ jidher fit-8 u fit-12-il ġimgħa. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f’sottogruppi skont,l-etjoloġijja (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 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’ 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 ġimgħa 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-suġġetti li rċevew 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 ġimgħa 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 jidħlu 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 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 plaċebo 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 %).Ħafna 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 plaċebo jew sildenafil (b’titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif ittollerat) 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-plaċebo. Ġiet osservata żieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minħabba l-plaċebo 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-plaċebo. 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 minħabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta’ pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta’ sinjifikat statistiku meta mqabbla ma’ plaċebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta’ plaċebo 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-agħar kif definita bħala iż-żmien ta’ l-ewwel okkorrenza** b’mod każwali **ta’ avveniment kliniku li jmur għall-agħar (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-plaċebo (p = 0.0074) tmur għall-agħar. Tlieta u g**ħoxrin **suġġett fil-grupp tal-plaċebo (17.6%) esperjenzaw avvenimenti klini**ċi li **marru għall-agħar meta mqabbla mat-tmien suġġetti 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 **mi**żjud mat-**terapija** kienu eliġibbli li jidħlu fi studju estiż 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-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo, 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 plaċebo 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-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 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-plaċebo, 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-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’ dożi differenti ta’ sildenafil fuq il-mortalità f’adulti b’PAH wara l-osservazzjoni ta’ riskju ogħla 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’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 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 su**ġġett ta’ età ta’ bejn sena u 17-il sena kienu trattati fi studju** b’mod każwali, *double-blind*, multi-**ċentriku,** ikkontrollat fl-istess **ħin bi grupp li ng**ħata l-plaċebo**, u do**żi varji. Is-su**ġġetti** (38 % r**ġiel u** 62 % nisa) kellhom piż tal-**ġisem ta’** ≥ 8 kg, u kellhom pressjoni pulmonari primarja (PPH) [33%], jew PAH sekondarja g**ħal mard tal-qalb mit-twelid** [*shunts* sistemiċi-pulmonari 37 %, tiwija tal-kirur**ġija** 30 %]. F’din il-prova, tlieta u sittin minn 234 (27 %) pazjent kellhom < 7 snin (doża baxxa ta’ sildenafil = 2; doża medja = 17; doża g**ħolja** = 28; plaċebo = 16) u 171 minn 234 (73 %) pazjent kellhom 7 snin jew aktar (doża baxxa ta’ sildenafil = 40; doża medja = 38; u doża g**ħolja** = 49; plaċebo = 44). Ħafna mis-su**ġġetti 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 g**ħat-terapija spe**ċifika g**ħal PAH. L-u**żu 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’sa**ħħithom ta’** CYP450 3A4.

L-g**ħan primarju ta’ dan l-istudju kien li jevalwa l-effika**ċja ta’ **trattament kroniku fuq tul ta’** 16-il **ġimgħa b’sildenafil li jittieħed b’mod orali f’suġġetti pedjatri**ċi sabiex ittejjeb il-kapaċità g**ħall-e**żerċizzju hekk kif huwa mkejjel mit-Test tal-Eżerċizzju Kardjopulmonari (CPET) f’su**ġġetti li** żviluppaw biżżejjed biex jag**ħmlu dan it-test (**n = 115). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu monitora**ġġ tal-parametri emodinami**ċi, evalwazzjoni tas-sintomi, klassi funzjonali tal-WHO, bidla fit-trattament sekondarju, u miżuri sabiex titkejjel il-kwalit**à 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 jingħata tlett darbiet kuljum, jew plaċebo. Id-dożi 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, dijuretiċi 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 dożi kkombinati (Tabella 2). Total ta’ 106 minn 234 (45 %) suġġett 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 komparabbli 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 dożi 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 dożi 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'aġġustamenti 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-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’suġġetti 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 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 individwu ġew irreġistrati fl-istudju ta’ estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir, ġew assenjati mill-ġdid b’mod każwali għal trattament b’sildenafil; suġġetti 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 suġġett li rċivew sildenafil, kien hemm 55, 74, u 100 suġġett 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 rċivew plaċebo 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’ sopravvivenza 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 irrappurtar bħala parti mill-monitoraġġ ta’ wara t-trattament. Is-sebgħa u tletin mewta seħħew qabel id-deċiżjoni meħuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-suġġetti titnaqsilhom id-doża bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b’żieda fid-dożi 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. Ħames imwiet addizzjonali ġew irrapurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b’PAH. Dożi ogħla minn dawk irrakkomandati m’għandhomx jintużaw f’pazjenti pedjatriċi b’PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar ogħli ta’ VO2 kien evalwat sena wara l-bidu ta’ l-istudju kkontrollat bil-plaċebo. 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 ogħli ta’ VO2 mill-bidu ta’ sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 suġġett (83%) li kienu rċevew sildenafil baqgħu 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 plaċebo, 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 jittieħed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma’ iNO waħdu.

Il-punti ta’ tmiem koprimarji kienu r-rata ta’ falliment tal-kura, definita bħala ħtieġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, ħtieġa għal ossiġenazzjoni tal-membrana extrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u żmien fuq kura iNO wara l-bidu ta’ mediċina 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 + plaċebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-mediċina 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 + plaċebo, 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-teħid tal-mediċina (4 [13.8%] individwi kull wieħed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + IV sildenafil u pnewmotoraċi (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, żieda fil-proteina reattiva Ċ, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wieħed) fil-grupp tal-kura iNO + plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta’ plażma osservati jintlaħqu 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 dożi orali ta’ tlett darbiet kuljum ta’ sildenafil, AUC u Cmax żiedu fil-proporzjon ma’ dożi ikbar mill-medda ta’ 20-40 mg. Wara dożi 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-bijodisponibbiltà orali ta’ sildenafil wara 80 mg tlett darbiet kuljum kienet bejn wieħed u ieħor ta’ 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) ogħla meta mqabbla ma’ dik fuq dożi baxxi.

Meta sildenafil jittieħed ma’ l-ikel, ir-rata ta’ assorbiment titnaqqas b’dewmien medju fit-tmax ta’ 60 minuta u tnaqqis medju fis-Cmax 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 (Vss) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara dożi 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.

Bijotransformazzjoni

Sildenafil huwa mneħħi 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-konċenetrazzjonijiet 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 ogħla fil-plażma ta’ sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethly 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ sildenafil ħieles 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 tbiddlux 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 Cmax ta’ 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma’ voluntiera ta’ l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta’ AUC u Cmax 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-tneħħija ta sildenafil tnaqqas, u rriżulta f’żidiet fl-AUC (84 %) u Cmax (47 %) mqabbel ma’ voluntiera ta’ l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta’ AUC u Cmax għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b’mod sinifikanti b’154 % u 87 % rispettivament f’suġġetti b’ċirrożi 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 % ogħla, fuq il-medda ta’ dożi li kienu qegħdin jiġu investigati ta’ 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom. Kien hemm irduppjar ta’ Cmin meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tneħħija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali ogħla 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 jieħdu 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-ħalq ta’ doża waħda ta’ 20 mg sildenafil, Cmax 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, Cmax kien ikkalkulat f’konċentrazzjoni ta’ 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta’ 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Tmax 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-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 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 ieħor 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, possibilment b’relevanza għall-użu kliniku, f’annimali f’livelli ta’ esponiment klinikament relevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

* 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.

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ‘l fuq minn 30 °C. Aħżen fil-pakkett oriġinali 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 jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

L-ebda ħtiġijiet speċjali m’għandhom jittieħdu biex jintrema.

**7. ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 MEDIĊINALI**

Revatio 0.8mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni

**2. GĦAMLA 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur.

**4. TAGĦRIF 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 jieħdu 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 jinbeda 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 jieħdu din it-terapija, u minflokk jieħdu Revatio soluzzjoni għall-injezzjoni.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dożi 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 jieħdu 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’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-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-krejatinina < 30 ml/min*).* Aġġustament ta’ tnaqqis fid-doża*.*għal 10 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 10 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni akkurata tar-riskju benefiċċju, iżda biss jekk it-terapija ma tkunx ġiet 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 minħabba 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 minħabba li r-riskji jegħlbu l-benefiċċji (ara sezzjoni 5.1).

Twaqqif tat-trattament

Tagħrif limitat jissuġġerixxi li t-twaqqif f’daqqa ta’ Revatio mill-ħalq 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 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, minħabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, ma’ stimulaturi ta’ guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikat 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 minħabba 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 kontraindikat f’pazjenti li għandhom:

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta’ puplesija jew infart mijokardijaku,

Pressjoni baxxa ħafna 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-terapiji li huma rrakkomandati 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 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. L-użu ta’ sildenafil f’forom oħra ta’ PAH mhuwiex rakkomandat.

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 rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b’kawtela jekk il-pazjenti b’ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati ħażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief ghal 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’ sidenafil, fosthom infart mijokardijaku, anġina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, arritmja ventrikulari, emorraġija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn l-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 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 għajnuna 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.

Avvenamenti 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 jieħdu 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, tobba 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 isaħħaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta’ sodium nitroprusside *in vitro* . M’hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ l-amminstrazzjoni ta’ sildenafil f’pazjenti b’mard ta’ fsada (tnixxijja tad-demm) 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-possibilta ta’ mard assoċjat ta’ imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

L-użu ta’ sildenafil ma’ bosentan

L-effikacja 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 ħin 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 affarjiet 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 relevanti 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-ħalq. L-ammont ta’ interazzjoni mistennija lit kun inqas għal sildenafil mill-vina, minħabba li ftit mill-effetti ta’ sildenafil mill-ħalq huma minħabba b’metaboliżmu ta’ l-ewwel mogħdija.

Effetti ta’ prodotti mediċinali oħra fuq sildenafil mill-ħalq

*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 ġie valutat (ara sezzjoni 4.8 u 5.1).

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

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

Analiżi 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 kkumbinati substrati ta’ CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-uniċi fatturi b’impatt ta’ sinifikat statistiku fuq il-farmakokinetiċi ta’ sildenafil mill-ħalq 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 % ogħla, rispettivament, meta mqabbla ma’ pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet ogħla fuq doża mill-ħalq ta’ 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma’ espożizzjoni ta’ 20 mg tlett darbiet kuljum mill-ħalq. Din il-medda ta’ konċentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta’ sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (ħlief 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 ħin 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. Analiżi 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 ħin, bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John’s wort u rifamipicin.

Ko-amministrazzjoni ta’ l-inibitur ta’ HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti ħafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma’ sildenafil mill-ħalq (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 300 % (4 darbiet) fis-Cmax 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 wieħed u ieħor 200 ng/ml, imqabblin ma’ bejn wieħed u ieħor 5 ng/ml meta sildenafil ingħata 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 darbiet kuljum) ma’ sildenafil mill-ħalq (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 140 % fis-Cmax ta’ sildenafil u żieda ta’ 210 % fl-AUC ta’ sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinteċi ta’ saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, ara sezzjoni 4.2.

Meta doża waħda ta’ 100 mg sildenafil mill-ħalq 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-dożi, 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, Cmax u tmax, jew il-*half life* ta’ wara ta’ sildenafil mill-ħalq 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 mill-ħalq (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 żieda fl-espożizzjoni ta’ seba’ darbiet iktar. Għalhekk huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża meta jintużaw inibituri ta’ CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

Analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuġġerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta’ beta blockers f’kumbinazzjoni ma’ substrati ta’ CYP3A4 tista’ tirriżulta f’żieda addiżjonali fl-espożizzjoni ta’ sildenafil meta mqabbla ma’ amministrazzjoni ta’ substrati ta’ CYP3A4 waħidhom.

Il-meraq 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 mill-ħalq. Ma hemm bżonn ta’ l-ebda aġġustament tad-doża imma l-użu ta’ sildenafil flimkien mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat.

Doża waħda ta’ mediċina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponiblità ta’ sildenafil

L-għoti fl-istess ħin ta’ kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 μg u levonorgestrel 150 μg) m’affettwax il-farmakokinetiċi ta’ sildenafil mill-ħalq.

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

Effetti ta’ sildenafil mill-ħalq fuq prodotti mediċinali oħra

*Studji in vitro*

Sildenafil huwa inibitur dgħajjef ta’ ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 (1C50 > 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 salicyclic (150 mg).

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

Fi studju fuq voluntiera f’saħħithom sildenafil mill-ħalq b’ammont stabbli (80 mg tlett darbiet 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 darbiet kuljum) ta’ qawwa iżgħar milli minn dik li dehret f’voluntiera b’saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma’ 80 mg ta’ sildenafil tliet darbiet 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 sindenafil 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 mill-ħalq (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi iperplażja beninn tal-prostata (BPH) stabbilizzati 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 taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-teħid fl-istess ħin ta’ riociguat ma’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Sildenafil mill-ħalq 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 pressjoni għolja kienet assoċjata ma’ tnaqqis sinifikament akbar fil-pressjoni tad-demm meta mqabbel mal-għoti 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 Treddigħ**

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

Minħabba nuqqas ta’ informazzjoni tal-effetti ta’ Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhuwiex rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu 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 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).

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

Treddigħ

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 ħafna. M’hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta’ twelid li qegћdin jiġu mreddgћin, iżda l-ammonti inġestiti 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 bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

Minħabba li ġew rappurtati sturdament u viżjoni mibdula fi provi kliniċi b’sildenafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta’ kif jirreaġġixxu 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 dawk assoċjati ma’ l-użu ta’ Revatio mill-ħalq. Minħabba li hemm dejta limitata dwar l-użu ta’ Revatio mill-vina, u minħabba li l-mudelli farmakokinetiċi jbassru li l-formulazzjonijiet ta’ 20mg mill-ħalq 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 tagħħom ikkombinat, ikkumparabbli ma’ dik ta’ doża mill-ħalq ta’ 20 mg.

A1481262 kien studju open-label ta’ ċentru uniku, b’doża waħda, sabiex tkun valutata s-sigurta’, tolerabilita’ u farmakokinetika ta’ doża waħdanija fil-vina ta’ sildenaful (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-demm sistolika u dijastolika, fuq medda ta’ ħin kien żgħir (<10 mmHg) u reġa lura għall-linja bażi wara sagħtejn. Ma kien hemm l-ebda sintomu ta’ pressjoni baxxa assoċċjat 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 ħmura fil-ġilda, gass u fwawar). Kien hemm reazzjoni avversa waħda f’suġġett li kellu kardijmijopatija iskemika severa, li esperjenza fibrillazzjoni u mewt 6 ijiem wara l-istudju tal-prodott. Kien iġggudikat bħala mhux relatat mal-prodott mediċinali studjat.

Amministrazzjoni mill-ħalq

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi plaċebo ta’ kif jaħdem 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 mill-ħalq u 70 pazjent li ngħataw il-plaċebo 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-plaċebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju pivitali, 259 daħlu 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 pivitali kkontrollat bi plaċebo 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’titrazzjoni 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 plaċebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta’ 16-il ġimgħa. 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 plaċebo/epoprostenol. Rapporti ġodda ta’ reazzjonijiet avversi tal-mediċina, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta’ sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, konġestjoni fl-imnieħer, għaraq bil-lejl, uġigħ fid-dahar u nixfa fil-ħalq. L-effetti avversi magħrufa, uġigħ ta’ ras, fwawar, uġigħ fl-estremitajiet u edema ġew innutati fi frekwenza ogħla f’pazjenti ttrattati b’sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma’ pazjenti ttrattati bi plaċebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu 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 plaċebo 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-plaċebo kienu uġigħ ta’ ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġigħ fl-estremitajiet.

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 ġraw f’>1 % tal-pazjenti ttrattati b’Revatio u li kienu iktar frekwenti (>1 % differenza) b’Revatio fl-istudju pivitali jew fis-sett ta’ tagħrif ikkombinat ta’ Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi plaċebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f’dożi mill-ħalq ta’ 20, 40 jew 80 mg TID huma mniżżla f’Tabella 1 hawn taħt f’sezzjonijiet ta’ frekwenza ( komuni ħafna (≥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-tqegħid fuq is-suq huma mniżżlin f’ittri korsivi.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn studji ta’ sildenafil ikkontrollati bi plaċebo 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 |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** |  |
| Komuni | anemija |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** |  |
| Komuni | ritenzjoni tal-likwidi |
| **Disturbi psikjatriċi** |  |
| Komuni | insomnja, ansjeta |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ ta’ ras |
| Komuni | emikranja, , rogħda, parasiteżija, sensazzjoni ta’ ħruq, ipoesteżja |
| **Disturbi fl-għajnejn** |  |
| Komuni | emorroġija retinali, , tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sijanopsja, irritazzjoni fl-għajnejn, iperimija fl-għajnejn |
| Mhux komuni  Mhux magħruf | tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-għajn  *Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-għajn (NAION)\*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina\*, difett fil-kamp visiv\** |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika**  Komuni  Mhux magħrufa | vertigo  *telf ta’ smigħ f’daqqa* |
| **Disturbi vaskulari** |  |
| Komuni ħafna | Fwawar |
| Mhux magħrufa | pressjoni baxxa |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  |
| Komuni | epistassi, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer |
| **Disturbi gastro-intestinali** |  |
| Komuni ħafna | dijarea, dispepsja |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** |  |
| Komuni  Mhux magħruf | alopeċja, eritema, għaraq bil-lejl  *raxx* |
| **Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ fl-estremitajiet |
| Komuni | mijalġja, uġigħ 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 | *prijapiżmu, żieda fl-erezzjonijiet* |
| **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).

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

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

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif 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 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 jikkaġuna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demm sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f’effetti kliniċi. Wara dożi 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 dijastolika naqset b’9.4 mmHg u 9.1 mmHg rispettivament. Wara dożi kroniċi ta’ 80 mg mill-ħalq tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, dehru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm (tnaqqis fil-pressjoni kemm dik sistolika kif ukoll dik dijastolika ta’ 2 mmHg). Fid-doża mill-ħalq rakkomandata ta’ 20 mg tlett darbiet kuljum ma deher l-ebda tnaqqis fil-pressjoni sistolika jew dijastolika.

Dożi orali singoli ta’ sildenafil sa 100 mg f’voluntiera b’saħħithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara dożi kroniċi ta’ 80 mg, tlett darbiet kuljum f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma ġie 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-demm sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b’ 7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressjoni medja tad-demm sistolika tal-pulmun naqset b’ 9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demm 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’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

*L-effikaċja ta’ sildenafil fil-vina f’pazjenti adulti bi pressjoni arterjali għolja 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 tagħħom it-tnejn, kumparabbli għall-doża ta’ 20mg mill-ħalq. Din hija bbażata biss fuq dejta Farmakokinetika boss (ara sezzjoni 5.2 Tagħġrif 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-sigurta’, 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-ħalq 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 treprostinil flimkien ma’ bosentan u Revatio. Wara d-doża, il-pressjoni tad-demm 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 bażi ta’ pressjoni tad-demm 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-demm sistolika u dijastolika mal-medda ta’ ħin kienet żgħira (< 10 mmHg) u reġgħet ġiet lura għall-linja bażi wara sagħtejn.

*Effikaċja ta’ sildenafil mill-ħalq 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 konġenitali 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 bħala 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 konġenitali fil-qalb. Ħafna 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 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 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-ġimgħa 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 minħabba 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, żieda 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 ġimgħat ta’ trattament u dan l-effett baqa’ jidher fit-8 u fit-12-il ġimgħa. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f’sottogruppi skont l-etjoloġijja (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 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’ 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 ġimgħa 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-suġġetti li rċevew 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 ġimgħa 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 ta’ amministrazzjoni mill-ħalq kienu eliġibbli li jidħlu 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 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 ta’ sildenafil mill-ħalq f’pazjenti adulti b’ PAH (meta jintużaw f’kumbinazzjoni ma’ epoprostenol)*

Sar studju b’mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo 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 %).Ħafna 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 plaċebo jew sildenafil (b’titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif ittollerat) 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-plaċebo. Ġiet osservata żieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minħabba l-plaċebo 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-plaċebo. 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 minħabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta’ pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta’ sinjifikat statistiku meta mqabbla ma’ plaċebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta’ plaċebo 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-agħar kif definita bħala iż-żmien ta’ l-ewwel okkorrenza** b’mod każwali **ta’ avveniment kliniku li jmur għall-agħar (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-plaċebo (p = 0.0074) tmur għall-agħar. Tlieta u g**ħoxrin **suġġett fil-grupp tal-plaċebo (17.6 %) esperjenzaw avvenimenti klini**ċi li **marru għall-agħar meta mqabbla mat-tmien suġġetti 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 **mi**żjud mat-**terapija** kienu eliġibbli li jidħlu fi studju estiż 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-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo, 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 plaċebo 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-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 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-plaċebo, 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-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’ dożi differenti ta’ sildenafil fuq il-mortalità f’adulti b’PAH wara l-osservazzjoni ta’ riskju ogħla 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 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 pedjatika

*Pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid*

Sar studju kkontrollat bi plaċebo, 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 jittieħed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma’ iNO waħdu.

Il-punti ta’ tmiem koprimarji kienu r-rata ta’ falliment tal-kura, definita bħala ħtieġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, ħtieġa għal ossiġenazzjoni tal-membrana extrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u żmien fuq kura iNO wara l-bidu ta’ mediċina 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 + plaċebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-mediċina 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 + plaċebo, 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-teħid tal-mediċina (4 [13.8%] individwi kull wieħed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + sildenafil IV u pnewmotoraċi (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, żieda fil-proteina reattiva Ċ, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wieħed) fil-grupp tal-kura iNO + plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

* 1. **Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

Il-medja assoluta ta’ bijodisponibilità orali hija 41 % (medda 25-63 %). Fl-istudju A1481262 Cmax, CL u AUC (0-8) ta’ 248 ng/ml, 30.3 l/h u 330 ng h/ml, ġew osservati rispettivament. Is-Cmax 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 (Vss) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara dożi 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.

Bijotrasformazzjoni

Sildenafil huwa mneħħi 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-konċenetrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolu N-desmethyl huma bejn wieħed u ieħor 72 % ta’ dawk ta’ sildenafil wara 20 mg mill-ħalq 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-ħalq. Fi stat stabbli, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit N-desmethyl huma approssimativament 16 % versus 61 % ta’ dawk ta’ sildenafil wara dużaġġ u mill-ħalq, rispettivament.

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 ogħla fil-plażma ta’ sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethly 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ sildenafil ħieles 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 tbiddlux 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 Cmax ta’ 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma’ voluntiera ta’ l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta’ AUC u Cmax 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-tneħħija ta sildenafil tnaqqas, u rriżulta f’żidiet fl-AUC (84 %) u Cmax (47 %) mqabbel ma’ voluntiera ta’ l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta’ AUC u Cmax għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b’mod sinifikanti b’154 % u 87 % rispettivament f’suġġetti b’ċirrożi 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 % ogħla, 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 irduppjar ta’ Cmin meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tneħħija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali ogħla 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 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 ieħor 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, possibilment b’relevanza għall-użu kliniku, f’annimali f’livelli ta’ esponiment klinikament relevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi**

Glukosju

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibilitajiet**

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jitħallat 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 ġo fih**

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

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

Kunjett 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 ġiet murija 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 MEDIĊINALI**

Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Wara ir-rikostituzzjoni, kull ml ta’ suspensjoni orali fih 10 mg ta’ sildenafil (bħala citrate).

Flixkun wieħed 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għal suspensjoni orali

Trab abjad għall-offwajt.

**4. TAGĦRIF 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-emodinamiċi tal-pulmun ġiet murija fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma’ mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1).

* 1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif jingħata**

Trattament għandu jinbeda 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 jieħdu Revatio biex jieħdu doża mill-aktar fis possibli mbagħad ikomplu bid-doża normali. Pazjenti m’għandhomx jieħdu doża doppja biex ipattu għad-doża nieqsa.

*Użu fil-popolazzjoni pedjatrika (Et*à *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. Dożi aktar għoljin mhumiex rakkomandati f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

*Użu f’pazjenti li qed jieħdu 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’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-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-krejatinina < 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 ittolerata 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 minħabba li r-riskji jegħlbu 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 tittieħed b’differenza ta’ bejn wieħed u ieħor 6 sa 8 sigħat bejn doża u oħra mal-ikel jew mhux mal-ikel.

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

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

* 1. **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, minħabba l-effetti ipotensivi tan-nitrati (ara sezzjoni 5.1).

It-teħid flimkien ta’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, ma’ stimulaturi ta’ guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikat 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 minħabba 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 sezzjon 4.4).

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

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta’ puplesija jew infart mijokardijaku,

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

* 1. **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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-terapiji li huma rrakkomandati 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 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 mhuwiex rakkomandat.

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

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 rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b’kawtela jekk il-pazjenti b’ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati ħażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief ghal 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’ sidenafil, fosthom infart mijokardijaku, anġina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, arritmja ventrikulari, emorraġija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta’ dawn l-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 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 għajnuna 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.

Avvenamenti 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 jieħdu 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, tobba 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 isaħħaħ l-effett kontra l-aggregazzjoni ta’ sodium nitroprusside *in vitro* . M’hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ l-amminstrazzjoni ta’ sildenafil f’pazjenti b’mard ta’ fsada (tnixxijja tad-demm) 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 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-possibilta 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 jieħdu 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’teħid ta’ ammont baxx ta’ sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

L-użu ta’ sildenafil ma’ bosentan

L-effikacja 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 ħin 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).

* 1. **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 ġie valutat (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

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

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

Analiżi 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 kkumbinati 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 % ogħla, rispettivament, meta mqabbla ma’ pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet tal-mediċini. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet ogħla fuq doża ta’ 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma’ espożizzjoni ta’ 20 mg tlett darbiet kuljum. Din il-medda ta’ konċentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta’ sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (ħlief 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 ħin 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. Analiżi 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 ħin, bħal carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John’s wort u rifamipicin.

Ko-amministrazzjoni ta’ l-inibitur ta’ HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti ħafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma’ sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 300 % (4 darbiet) fis-Cmax 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 wieħed u ieħor 200 ng/ml, imqabblin ma’ bejn wieħed u ieħor 5 ng/ml meta sildenafil ingħata 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 darbiet kuljum) ma’ sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f’żieda ta’ 140 % fis-Cmax ta’ sildenafil u żieda ta’ 210 % fl-AUC ta’ sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinteċi ta’ saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-dożi, 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-dożi, 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, Cmax u tmax, 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 effett medju, bejn dak ta’ ritonavir u inibituri ta’ CYP3A4 bħal 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).

Analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun issuġġerixxiet li l-ko-amministrazzjoni ta’ beta blockers f’kumbinazzjoni ma’ substrati ta’ CYP3A4 tista’ tirriżulta f’żieda addiżjonali fl-espożizzjoni ta’ sildenafil meta mqabbla ma’ amministrazzjoni ta’ substrati ta’ CYP3A4 waħidhom.

Il-meraq 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-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat.

Doża waħda ta’ mediċina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponiblità ta’ sildenafil

L-għoti fl-istess ħin 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. Minħabba 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 dgħajjef ta’ ċitokromju P450 iżoformi 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 ( 1C50 > 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 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 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-ħin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicyclic (150 mg).

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

Fi studju fuq voluntiera f’saħħithom sildenafil b’ammont stabbli (80 mg tlett darbiet 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 darbiet kuljum) ta’ qawwa iżgħar milli minn dik li dehret f’voluntiera b’saħħithom meta ngħatalhom flimkien ma’ 80 mg ta’ sildenafil tliet darbiet 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 sindenafil 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 iperplażja beninn tal-prostata (BPH) stabbilizzati 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 (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 taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-teħid fl-istess ħin ta’ riociguat ma’ inibituri ta’ PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontraindikat (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 pressjoni għolja kienet assoċjata ma’ tnaqqis sinifikament akbar fil-pressjoni tad-demm meta mqabbel mal-għoti 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 Treddigħ**

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

Minħabba nuqqas ta’ informazzjoni tal-effetti ta’ Revatio fuq in-nisa tqal, Revatio mhuwiex rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu 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 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).

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

Treddigħ

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 ħafna. M’hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta’ twelid li qegћdin jiġu mreddgћin, iżda l-ammonti inġestiti 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 bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

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

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi plaċebo ta’ kif jaħdem 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-plaċebo 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-plaċebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju pivitali, 259 daħlu 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 pivitali kkontrollat bi plaċebo fuq Revatio bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti ġol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta’ 134 pazjent ġew trattati b’Revatio (f’titrazzjoni fissa minn 20 mg għal 40 mg u mbagħad 80 mg, tlett darbiet kuljum, kif ittollerat) u epoprostenol, u 131 pazjent ġew trattati bi plaċebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta’ 16-il ġimgħa. 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 plaċebo/epoprostenol. Rapporti ġodda ta’ reazzjonijiet avversi, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta’ sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, konġestjoni fl-imnieħer, għaraq bil-lejl, uġigħ fid-dahar u nixfa fil-ħalq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġigħ ta’ ras, fwawar, uġigħ fl-estremitajiet u edema ġew innutati fi frekwenza ogħla f’pazjenti ttrattati b’sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma’ pazjenti ttrattati bi plaċebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu 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 plaċebo 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-plaċebo kienu uġigħ ta’ ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġigħ fl-estremitajiet.

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 ġraw f’ > 1 % tal-pazjenti ttrattati b’Revatio u li kienu iktar frekwenti (> 1 % differenza) b’Revatio fl-istudju pivitali jew fis-sett ta’ tagħrif ikkombinat ta’ Revatio, fiż-żewġ studji kkontrollati bi plaċebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f’dożi ta’ 20, 40 jew 80 mg TID huma mniżżla f’Tabella 1 hawn taħt f’sezzjonijiet ta’ frekwenza ( komuni ħafna (≥ 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, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà 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 plaċebo 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 |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** |  |
| Komuni | anemija |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** |  |
| Komuni | ritenzjoni tal-likwidi |
| **Disturbi psikjatriċi** |  |
| Komuni | insomnja, ansjeta |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ ta’ ras |
| Komuni | emikranja, rogħda, parasiteżija, sensazzjoni ta’ ħruq, ipoesteżja |
| **Disturbi fl-għajnejn** |  |
| Komuni | emorroġija retinali, tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sijanopsja, irritazzjoni fl-għajnejn, iperimija fl-għajnejn |
| Mhux komuni  Mhux magħruf | tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-għajn  *Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-għajn (NAION)\*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina\*, difett fil-kamp visiv\** |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** |  |
| Komuni  Mhux magħrufa | vertigo  *telf ta’ smigħ f’daqqa* |
| **Disturbi vaskulari** |  |
| Komuni ħafna | Fwawar |
| Mhux magħrufa | *Pressjoni baxxa* |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  |
| Komuni | epistassi, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer |
| **Disturbi gastro-intestinali** |  |
| Komuni ħafna | dijarea, dispepsja |
| Komuni | gastrite, marda tal-gastrooesophageal reflux, murliti, nefħa fl-istonku, ħalq xott |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** |  |
| Komuni  Mhux magħruf | alopeċja, eritema, għaraq bil-lejl  *raxx* |
| **Disturbi muskolu-skeltrali u tal-*connective tissue*** |  |
| Komuni ħafna | uġigħ fl-estremitajiet |
| Komuni | mijalġja, uġigħ fid-dahar |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja**  Mhux komuni | Ematurja |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** |  |
| Mhux komuni  Mhux magħrufa | emorraġija fil-pene, ematospermia,  gynaecomastia  *prijapiżmu, żieda fl-erezzjonijiet* |
| **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 ġie 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 seħħew (bi frekwenza ta’ ≥ 1%) f’pazjenti li kienu qed jieħdu Revatio (dożi kkombinati) u bi frekwenza > 1 % meta mqabbla ma’ pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo kienu deni, infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju (kull waħda 11.5%), rimettar (10.9%), żieda 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 pnewmonja, 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 dawk 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 dawk fit-tul kienu ġeneralment simili għal dawk osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f’>10% tal-229 suġġett trattati b’sildenafil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta’ fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġigħ ta’ ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), farinġite (18%), deni (17%), dijarea (15%), u influwenza, epistassi (12% kull wieħed). 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-erbgħa u disgħin 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 seħħew bi frekwenza ta’ ≥ 1 % f’pazjenti li qed jirċievu sildenafil (dożi kkombinati) kienu pnewmonja (7.4%), falliment kardijaku, pressjoni għolja fil-pulmun (5.2% f’kull wieħed), infezzjoni fil-parti ta’ fuq tas-sistema respiratorja (3.1% f’kull wieħed), falliment ventrikulari fin-naħa tal-lemin, gastroenterite (2.6% f’kull wieħed), ħass ħażin, bronkite, bronko-pnewmonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wieħed), uġigħ fis-sider, tħassir tas-snien (1.7% f’kull wieħed), u xokk kardjoġeniku, gastroenterite virali, infezzjoni fit-tratt urinarju (1.3% f’kull wieħed).

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 arritmija 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Fi studji ta’ voluntiera b’doża waħda, ta’ dożi sa 800 mg, reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk li ġraw b’dożi iżgħar, iżda r-rati ta’ inċidenza u s-severità żdiedu. Dożi singli ta’ 200 mg iriżultaw f’żieda fl-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi ( uġigħ ta’ ras, ħmura, sturdament, dispepsja, konġestjoni nażali, u vista mibdula).

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

**5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU**

**5.1 Tagħrif 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 nvolut 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 jikkaġuna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demm sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f’effetti kliniċi. Wara dożi 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 dożi kroniċi ta’ 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, dehru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demm (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.

Dożi orali singoli ta’ sildenafil sa 100 mg f’voluntiera b’saħħithom ma pproduċew l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG. Wara dożi kroniċi ta’ 80 mg, tlett darbiet kuljum f’pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-ECG ma ġie 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-demm sistolika u dijastolika waqt is-serħan naqsu b’7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressjoni medja tad-demm sistolika tal-pulmun naqset b’9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demm 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’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 plaċebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressjoni għolja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma’ mard tat-tessut konnettiv u PAH wara kirurġija ta’ feriti konġenitali 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 bħala 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 konġenitali fil-qalb. Ħafna 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 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 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-ġimgħa 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 minħabba l-plaċebo 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 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, żieda 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 ġimgħat ta’ trattament u dan l-effett baqa’ jidher fit-8 u fit-12-il ġimgħa. Ir-riżultati kienu ġeneralment konsistenti f’sottogruppi skont l-etjoloġijja (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 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’ 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 ġimgħa 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-suġġetti li rċevew 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 ġimgħa 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 jidħlu 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 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 plaċebo 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 %).Ħafna 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 plaċebo jew sildenafil (b’titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif ittollerat) 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-plaċebo. Ġiet osservata żieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minħabba l-plaċebo 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-plaċebo. 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 minħabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta’ pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta’ sinjifikat statistiku meta mqabbla ma’ plaċebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta’ plaċebo 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-agħar kif definita bħala iż-żmien ta’ l-ewwel okkorrenza** b’mod każwali **ta’ avveniment kliniku li jmur għall-agħar (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-plaċebo (p = 0.0074) tmur għall-agħar. Tlieta u g**ħoxrin **suġġett fil-grupp tal-plaċebo (17.6 %) esperjenzaw avvenimenti klini**ċi li **marru għall-agħar meta mqabbla mat-tmien suġġetti 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 **mi**żjud mat-**terapija** kienu eliġibbli li jidħlu fi studju estiż 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 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-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo, 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 plaċebo 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-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 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-plaċebo, 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-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 ogħla 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 (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 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 su**ġġett ta’ età ta’ bejn sena u 17-il sena kienu trattati fi studju** b’mod każwali, *double-blind*, multi-**ċentriku,** ikkontrollat fl-istess **ħin bi grupp li ng**ħata l-plaċebo**, u do**żi varji. Is-su**ġġetti** (38 % r**ġiel u** 62 % nisa) kellhom piż tal-**ġisem ta’** ≥ 8 kg, u kellhom pressjoni pulmonari primarja (PPH) [33 %], jew PAH sekondarja g**ħal mard tal-qalb mit-twelid** [*shunts* sistemiċi-pulmonari 37 %, tiwija tal-kirur**ġija** 30 %]. F’din il-prova, tlieta u sittin minn 234 (27 %) pazjent kellhom < 7 snin (doża baxxa ta’ sildenafil = 2; doża medja = 17; doża g**ħolja** = 28; plaċebo = 16) u 171 minn 234 (73 %) pazjent kellhom 7 snin jew aktar (doża baxxa ta’ sildenafil = 40; doża medja = 38; u doża g**ħolja** = 49; plaċebo = 44). Ħafna mis-su**ġġetti 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 g**ħat-terapija spe**ċifika g**ħal PAH. L-u**żu 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’sa**ħħithom ta’** CYP450 3A4.

L-g**ħan primarju ta’ dan l-istudju kien li jevalwa l-effika**ċja ta’ **trattament kroniku fuq tul ta’** 16-il **ġimgħa b’sildenafil li jittieħed b’mod orali f’suġġetti pedjatri**ċi sabiex ittejjeb il-kapaċità g**ħall-e**żerċizzju hekk kif huwa mkejjel mit-Test tal-Eżerċizzju Kardjopulmonari (CPET) f’su**ġġetti li** żviluppaw biżżejjed biex jag**ħmlu dan it-test (**n = 115). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu monitora**ġġ tal-parametri emodinami**ċi, evalwazzjoni tas-sintomi, klassi funzjonali tal-WHO, bidla fit-trattament sekondarju, u miżuri sabiex titkejjel il-kwalit**à 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 jingħata tlett darbiet kuljum, jew plaċebo. Id-dożi 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, dijuretiċi 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 minn CPET fil-gruppi li qed jingħataw dożi 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; 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 komparabbli 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 dożi 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 dożi 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'aġġustamenti 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-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’suġġetti 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 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 individwu ġew irreġistrati fl-istudju ta’ estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir, ġew assenjati mill-ġdid b’mod każwali għal trattament b’sildenafil; suġġetti 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 suġġett li rċivew sildenafil, kien hemm 55, 74, u 100 suġġett 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 rċivew plaċebo 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’ sopravvivenza 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 irrappurtar bħala parti mill-monitoraġġ ta’ wara t-trattament. Is-sebgħa u tletin mewta seħħew qabel id-deċiżjoni meħuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-suġġetti titnaqsilhom id-doża bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b’żieda fid-dożi 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. Ħames imwiet addizzjonali ġew irrapurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b’PAH. Dożi ogħla minn dawk irrakkomandati m’għandhomx jintużaw f’pazjenti pedjatriċi b’PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar ogħli ta’ VO2 kien evalwat sena wara l-bidu ta’ l-istudju kkontrollat bil-plaċebo. Minn dawk is-suġġetti ttrattati b’sildenafil li żviluppaw biżżejjed sabiex jagħmlu l-CPET 59/114-il suġġett (59%) ma wrew l-ebda deterjorament fil-punt l-aktar ogħli ta’ VO2 mill-bidu ta’ sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 suġġett (83%) li kienu rċevew sildenafil baqgħu 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 plaċebo, 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 jittieħed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma’ iNO waħdu.

Il-punti ta’ tmiem koprimarji kienu r-rata ta’ falliment tal-kura, definita bħala ħtieġa għal kura addizzjonali li timmira PPHN, ħtieġa għal ossiġenazzjoni tal-membrana extrakorporeali (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), jew mewta matul l-istudju; u żmien fuq kura iNO wara l-bidu ta’ mediċina 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 + plaċebo, rispettivament). Għal pazjenti mingħajr falliment tal-kura, iż-żmien medju fuq kura iNO wara l-bidu tal-mediċina 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 + plaċebo, 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-teħid tal-mediċina (4 [13.8%] individwi kull wieħed) u bradikardija (3 [10.3%] individwi) fil-grupp tal-kura iNO + sildenafil IV u pnewmotoraċi (4 [13.3%] individwi), anemija, edema, iperbilirubinemija, żieda fil-proteina reattiva Ċ, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wieħed) fil-grupp tal-kura iNO + plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-ogħla konċentrazzjonijiet ta’ plażma osservati jintlaħqu 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 dożi orali ta’ tlett darbiet kuljum ta’ sildenafil, AUC u Cmax żiedu fil-proporzjon ma’ dożi ikbar mill-medda ta’ 20-40 mg. Wara dożi 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-bijodisponibbiltà orali ta’ sildenafil wara 80 mg tlett darbiet kuljum kienet bejn wieħed u ieħor ta’ 43 % (90 % CI: 27 % -60 %) ogħla meta mqabbla ma’ dik fuq dożi baxxi.

Meta sildenafil jittieħed ma’ l-ikel, ir-rata ta’ assorbiment titnaqqas b’dewmien medju fit-tmax ta’ 60 minuta u tnaqqis medju fis-Cmax 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 (Vss) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara dożi 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.

Bijotransformazzjoni

Sildenafil huwa mneħħi 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-konċenetrazzjonijiet 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 ogħla fil-plażma ta’ sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethly 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ sildenafil ħieles 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 tbiddlux 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 Cmax ta’ 100 % u 88 % rispettivament meta mqabbla ma’ voluntiera ta’ l-istess età mingħajr indeboliment renali. Barra minn hekk il-valuri ta’ AUC u Cmax 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-tneħħija ta sildenafil tnaqqas, u rriżulta f’żidiet fl-AUC (84 %) u Cmax (47 %) mqabbel ma’ voluntiera ta’ l-istess età li ma kellhomx ħsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta’ AUC u Cmax għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b’mod sinifikanti b’154 % u 87 % rispettivament f’suġġetti b’ċirrożi 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 % ogħla, fuq il-medda ta’ dożi li kienu qegħdin jiġu investigati ta’ 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom. Kien hemm irduppjar ta’ Cmin meta mqabbla ma’ voluntiera b’saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tneħħija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali ogħla 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 jieħdu 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, Cmax 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, Cmax kien ikkalkulat f’konċentrazzjoni ta’ 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta’ 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Tmax 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-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 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 ieħor 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, possibilment b’relevanza għall-użu kliniku, f’annimali f’livelli ta’ esponiment klinikament relevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

* 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-għeneb:

Maltodextrin,

Meraq ikkonċentrat tal-għeneb

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 taħt 30°C jew ġol-friġġ (2°C sa 8°C). Tpoġġix ġol-friża.

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**

Flixkun tal-ħġieġ ambra wieħed ta’ 125ml (b’għatu tal-polyethylene bil-kamini biex jingħalaq) fih 32.27g ta’ trab għal suspensjoni orali.

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

Daqs tal-pakkett: Flixkun wieħed

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-planġer tal-HDPE u adapter press-in għall-flixkun tal-LDPE.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu 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 jitħaltu il-kontenuti tal-flixkun irrispettivament mid-doża li ser tittieħed

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

|  |
| --- |
|  |
| stampa 1 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu u ħawwad il-flixkun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda. (stampa 2)

|  |
| --- |
|  |
| stampa 2 |

1. Neħħi l-għatu.
2. Kejjel 30 ml ta’ ilma oħra permezz tat-tazza u żid dan ġol-flixkun. Dejjem għandek iżżid total ta’ 90 ml (3 x 30 ml) ta’ ilma irrispettivament mid-doża li qed tieħu. (stampa 3)

|  |
| --- |
|  |
| stampa 3 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu u ħawwad il-flixkun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda. (stampa 4)

|  |
| --- |
|  |
| stampa 4 |

1. Neħħi l-għatu.
2. Għafas l-adapter tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun (kif muri fl-istampa 5 hawn taħt). L-adapter huwa pprovdut sabiex inti tkun tista’ timla s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali bil-mediċina mill-flixkun. Erġa’ poġġi l-għatu tal-flixkun.

|  |
| --- |
|  |
| stampa 5 |

1. Meta jkun rikostitwit, it-trab iwassal għal suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-għeneb. Ikteb id-data ta’ skadenza tas-suspensjoni orali rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixkun (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 erġa’ tih lill-ispiżjar tiegħek wara din id-data.

Istruzzjonijiet għall-użu**:**

1. Ħawwad sew il-flixkun magħluq tas-suspensjoni orali rikostitwita għal mhux inqas minn 10 sekondi qabel l-użu. Neħħi l-għatu. (stampa 6).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 6 |

1. Waqt li l-flixkun ikun wieqaf, fuq wiċċ ċatt, daħħal il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali ġol-adapter (stampa 7).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 7 |

1. Aqleb il-flixkun bil-maqlub waqt li żżomm is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali f’postha. Iġbed il-planġer 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-planġer għandu jkun fil-linja mal-marka tal-kejl xierqa fuq is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali (stampa 8).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 8 |

1. Jekk tara bżieżaq kbar, mbotta l-planġer bil-mod lura ġos-siringa. Dan ser jerġa’ jitfa’ il-mediċina lura ġol-flixkun. Erġa’ irrepeti punt numru 3.
2. Aqleb il-flixkun lura wieqaf bis-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li għadha f’postha. Neħħi s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali mill-flixkun.
3. Poġġi l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali fil-ħalq. Ipponta l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lejn 'il ġewwa tal-ħaddejn. Imbotta il-planġer tas- siringa tad-dożaġġ għall-użu orali ‘l isfel BIL-MOD. Titfax il-mediċina ‘l barra f’daqqa. Jekk il-mediċina ser tingħata lil xi tifel jew tifla, kun ċert li t-tifel jew tifla jkunu bilqiegħda, jew jinżammu bil-wieqfa, qabel ma tingħata il-mediċina (stampa 9).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 9 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu tal-flixkun, u ħalli l-adapter tal-flixkun f’postu. Aħsel is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali kif muri hawn taħt.

Tindif u taħżin tas-siringa:

1. Is-siringa għandha titnaddaf wara kull doża. Iġbed il-planġer ‘l barra mis-siringa u aħsel iż-żewġ partijiet bl-ilma.

2. Ixxotta ż-żewġ partijiet. Imbotta l-planġer lura ġos-siringa. Żommha f’post nadif u sigur flimkien mal-mediċina.

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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>

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

# A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza u interventi dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# TIKKETTAR

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30oC. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umidità.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU 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 ts’ soluzzjoni (10 mg ta’ sildenafil bħala citrate).

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ eċċipjenti** |

Fih glukosju u ilma ta’ l-injezzjonijiet.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett 10 mg/12.5 ml

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS:

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **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 inkluż.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU 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 ts’ soluzzjoni (10 mg ta’ sildenafil bħala citrate).

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ eċċipjenti** |

Fih glukosju u ilma ta’ l-injezzjonijiet.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett 10 mg/12.5 ml

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS:

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/05/318/002

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM** |

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU 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 flixkun 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).

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Trab għal suspensjoni orali

Flixkun wieħed

Adapter wieħed press-in għall-flixkun, tazza tal-kejl waħda, siringa waħda tad-dożaġġ għall-użu orali

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Ħawwad il-flixkun sew qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Istruzzjonijiet ta' rikostituzzjoni:

Tektek il-flixkun biex it-trab ma jibqax magħqud u neħħi 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-flixkun jitħawwad b’mod vigoruż wara li zzid 60ml u t-30 ml l-oħra. Erġa’ neħħi l-għatu, għafas l-adapter tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun. Nota: Jiskadi 30 jum wara r-rikostituzzjoni.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Trab: Taħżinx f’temperatura ‘l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umidità.

Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f’temperatura taħt 30°C jew ġol-friġġ (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 GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn EESV

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle aan den IJssel

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **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

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU 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 flixkun 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Trab għal suspensjoni orali

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Ħawwad il-flixkun sew qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Istruzzjonijiet ta' rikostituzzjoni:

Tektek il-flixkun biex it-trab ma jibqax magħqud u neħħi 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-flixkun jitħawwad b’mod vigoruż wara li zzid 60ml u t-30ml l-oħra. Erġa’ neħħi l-għatu, għafas l-adapter tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun. Nota: Jiskadi 30 jum wara r-rikostituzzjoni.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ META JISKADI** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

Trab: Taħżinx f’temperatura ‘l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umidità.

Wara r-rikostituzzjoni: Aħżen f’temperatura taħt 30°C jew ġol-friġġ (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 GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ JEW LOGO TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Upjohn

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/05/318/003

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **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’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Revatio 20 mg pilloli miksijin b’rita**

sildenafil

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar 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 tieħu Revatio
3. Kif għandek tieħu Revatio
4. X’effetti oħra jista’ jkollu
5. Kif taħżen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Revatio u gћalxiex jintuża**

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tifforma parti minn grupp ta’ mediċinali msejħa inibituri ta’ phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Revatio ibaxxi il-pressjoni għolja fil-pulmun billi jwessa’ l-kanali tad-demm 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-demm fil-pulmun (pressjoni arterjali pulmonari għolja).

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Revatio**

**Tieħux Revatio**

1. jekk inti allerġiku/a għal sildenafil jew sustanzi oħra ta’ Revatio.
2. 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- uġigħ tas-sider (jew “anġina 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-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek.
3. qed/a tieħu riociguat. Din il-mediċina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demm). 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.
4. 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 ħafna (<90/50 mmHg).
5. jekk qed tieħu xi mediċina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew mediċini li fihom ritonavir (għal HIV).

* jekk qatt tlift il-vista minħabba problema bil-passaġġ tad-demm fin-nerv ta’ l-għajn, msejħa newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajn (NAION).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu 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-demm.
* għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demm ġol-pulmun.
* għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ.
* tlift ammont kbir ta’ fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni) li tista’ tiġri jekk togħroq ħafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista’ jiġri jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
* għandek marda rari ereditarju fl-għajnejn *(retinitis pigmentosa)*.
* għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija tas-*sickle cell*), kanċer taċ-celloli tad-demm (lewkimja), kanċer tal-mudullun(*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
* fil-preżent inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta’ tnixxija tad-demm (bħal emofilja) jew problemi ta’ fsada fl-imnieħer.
* qed tieħu 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’għajn waħda jew fit-tnejn .

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

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġigħ ġew irrappurtati f’irġiel wara li ħadu 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-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu 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-uġigħ tas-sider (ara sezzjoni 2. Qabel ma tieħu 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’ infezzjinijiet 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 ħass hażin).

* Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

**Meta tieħu Revatio ma’ l-ikel u max-xorb**

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

**Tqala u treddigħ**

Jekk inti tqila, jew qed tredda’, taħseb biex toħroġ tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu 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 tħaddim ta’ magni**

Revatio jista’ jikkawża sturdament u effetti fuq il-vista. Inti għandek tkun konxju ta’ kif inti tirreaġġixxi għall-mediċina qabel ma ssuq jew tħaddem 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 tieħu dan il-prodott mediċinali.

**Revatio fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Revatio**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament skont il-parir tat-tabib. Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar 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 tlett darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti ta’ ≤ 20 kg jew 20 mg tlett darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti ta’ > 20 kg, ma’ l-ikel jew mhux ma’ l-ikel. Dożi aktar għoljin m’għandhomx jintużaw fit-tfal. Din il-mediċina għandha tintuża biss fil-każ ta’ amministrazzjoni ta’ 20mg tlett darbiet kuljum. Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa biex jingħataw lill-pazjenti li jiżnu ≤ 20kg u pazjenti oħra iżgħar li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli.

**Jekk tieħu Revatio aktar milli suppost**

M’għandekx tieħu aktar mediċina milli jgħidlek it-tabib.

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

**Jekk tinsa tieħu Revatio**

Jekk tinsa tieħu Revatio, ħu doża malli tiftakar, imbagħad kompli ħu l-mediċina tiegħek fil-ħinijiet normali. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu Revatio**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b’Revatio f’daqqa, dan jista’ jirriżulta f’aggravar tas-sintomi. Ma għandekx tieqaf tieħu 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’ dan il- mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, Revatio jista’ jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

Jekk jkollok xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin tieħux 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-uġigħ 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 uġigħ ta’ ras, ħmurija fil-wiċċ, indiġestjoni, dijarea u wġigħ fl-idejn jew fis-saqajn.

Effetti sekondarji rrapportati b’mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taħt il-ġilda, sintomi bħal ta’ l-influwenza, infjammazjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija), żamma ta’ fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, rogħda qawwija, 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 sensittività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta’ l-għajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-imnieħer, flisjoni, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer, infjammazzjoni ta’ l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta’ stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmurija tal-ġilda, għaraq bil-lejl, uġigħ muskolari, uġigħ 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-għajn, 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’ smigħ u tnaqqis fil-pressjoni 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 jaffetwaw sa1 minn kull 10 pazjenti): pnewmonja, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb fin-naħa tal-lemin, xokk relatat mal-qalb, pressjoni tad-demm għolja fil-pulmun, uġiħ fis-sider, ħass ħażin, infezzjoni respiratorja, bronkite, infezzjoni virali fl-istonku u fl-imsaren, infezzjonijiet fit-tratt urinarju u tħassir tas-snien.

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 allerġika (bħal raxx fil-ġilda, nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tħarħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla’), konvulżjoni, taħbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta’ smigħ, qtugħ ta’ nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta’ diġestjoni, tħarħir minħabba distrub fil-fluss tal-arja.

Effetti sekondarji rrappurtati b’mod komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġigħ ta’ ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni, dijarea, influwenza u ħruġ ta’ demm mill-imnieħer.

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen 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 il-pakkett wara EXP. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30OC. Aħżen fil-pakkett oriġinali, sabiex tilqa’ mill-umidità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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**

1. Is-sustanza attiva hi s-sildenafil. Kull pillola fiha 20 mg ta’ sildenafil (bħala citrate).
2. 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 mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta’ l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien** | **Lietuva** |
| Viatris | Viatris UAB |
| Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
|  |  |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Viatris Austria GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L. | Viatris Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare, Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Viatris Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: +354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi:**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: 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.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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 taħżen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Revatio u gћalxiex jintuża**

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tifforma parti minn grupp ta’ mediċinali msejħa inibituri ta’ phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Revatio**

**Ma għandekx tirċievi Revatio**

1. jekk inti allerġiku/a (tbati minn sensittivita eċċessiva) għal sildenafil jew sustanzi oħra ta’ Revatio.
2. 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-uġigħ tas-sider (jew “anġina 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-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek.
3. qed/a tieħu riociguat. Din il-mediċina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demm). 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.
4. 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 ħafna (<90/50 mmHg).
5. jekk qed tieħu xi mediċina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew mediċini li fihom ritonavir (għal HIV).

* jekk qatt tlift il-vista minħabba problema bil-passaġġ tad-demm fin-nerv ta’ l-għajn, msejħa newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajn (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-demm.
* għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demm ġol-pulmun
* għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ
* tlift ammont kbir ta’ fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni) li tista’ tiġri jekk togħroq ħafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista’ jiġri jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
* għandek marda rari ereditarju fl-għajnejn *(retinitis pigmentosa)*.
* għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija tas-*sickle cell*), kanċer taċ-celloli tad-demm (lewkimja), kanċer tal-mudullun(*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
* fil-preżent inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta’ tnixxija tad-demm (bħal emofilja) jew problemi ta’ fsada fl-imnieħer.
* qed tieħu 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’għajn waħda jew fit-tnejn .

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

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġigħ ġew irrappurtati f’irġiel wara li ħadu 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.

**Mediċini oħra u Revatio**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra b’mod partikolari dawn li ġejjin:

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-uġigħ tas-sider (ara sezzjoni 2. Qabel ma tieħu 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’ infezzjinijiet 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 ħass hażin).

* 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 Treddigħ**

Jekk inti tqila, jew qed tredda’, taħseb biex toħroġ tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 ħafna u mhuwiex mistenni li jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**3. Kif gћandu jingћata Revatio**

Revatio huwa mogħti bħala 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 tikkorispondi għal 12.5 ml) tlett darbiet kuljum.

Injezzjoni ta’ Revatio fil-vina ser tingħatalek minflokk il-pilloli tiegħek ta’ Revatio.

**Jekk tirċievi Revatio aktar milli suppost**

Jekk taħseb li rċevejt Revatio aktar milli suppost, kellem immedjatament lit-tabib tiegħek jew infermier. Jekk tieħu aktar mediċina milli qalulek tieħu, jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji magħrufa.

**Jekk titlef doża ta’ Revatio**

Minħabba li ser tingħata din id-doża taħt superviżjoni medika mill-qrib, m’jhuwiex mistenni li ser titlef doża minnhom. Minkejja dan, għandek tinforma immedjatament lit-tabb jew spiżjar tiegħek jekk dan taħseb li tlift doża.

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

**Jekk tieqaf l-użu ta’ Revatio**

Jekk twaqqaf 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 twaqqaf Revatio għal kollox.

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

**4. Effetti Sekondarji Possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, Revatio jista’ jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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-uġigħ kienu rrapurtati fl-irġiel wara li ħadu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

Effetti sekondarki rrappurtati fi studju kliniku b’Revatio fil-vina kienu simili għal dawk irrappurtati fi studji kliniċi bil-pilloli Revatio. Fi studju kliniċi l-effetti sekondarji rrappurtati komuni (jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu, fwawar fil-wiċċ, uġigħ ta’ ras, pressjoni tad-demm baxxa u dardir. Fi studji kliniċi effetti sekondarji rappurtati 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 ħafna (jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġigħ ta’ ras, ħmurija fil-wiċċ, indiġestjoni, dijarea u wġigħ 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-influwenza, infjammazjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija), żamma ta’ fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, rogħda qawwija, sensazzjoni ta’ irqad 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 sensittività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta’ l-għajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-imnieħer, flisjoni, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer, infjammazzjoni ta’ l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta’ stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmurija tal-ġilda, għaraq bil-lejl, uġigħ muskolari, uġigħ 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-għajn, 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’ smigħ u tnaqqis fil-pressjoni tad-demm ġew irrappurtati 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-ispiżjar 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen 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 ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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**

1. 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).
2. 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-ħġieġ ċar, magħluq b’tapp tal-gomma chlorobutyl u siġill ta’ l-aluminjum.

**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.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien** | **Lietuva** |
| Viatris | Viatris UAB |
| Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
|  |  |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Viatris Austria GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L. | Viatris Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare, Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Viatris Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: +354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi:**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Revatio 10 mg/ml trab għal suspensjoni orali**

sildenafil

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar 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 tieħu Revatio
3. Kif għandek tieħu Revatio
4. X’effetti oħra jista’ jkollu
5. Kif taħżen Revatio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Revatio u gћalxiex jintuża**

Revatio fiha s-sustanza attiva sildenafil li tifforma parti minn grupp ta’ mediċinali msejħa inibituri ta’ phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Revatio ibaxxi il-pressjoni għolja fil-pulmun billi jwessa’ l-kanali tad-demm 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-demm fil-pulmun).

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Revatio**

**Tieħux Revatio**

1. jekk inti allerġiku/a għal sildenafil jew sustanzi oħra ta’ din il-mediċina (mniżżla f’sezzjoni 6).
2. 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-uġigħ tas-sider (jew “anġina 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-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek.
3. qed/a tieħu riociguat. Din il-mediċina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demm). 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.
4. 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 ħafna (<90/50 mmHg).
5. jekk qed tieħu xi mediċina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew li fiha ritonavir (għal HIV).

* jekk qatt tlift il-vista minħabba problema bil-passaġġ tad-demm fin-nerv ta’ l-għajn, msejħa newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajn (NAION).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu 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-demm
* għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demm ġol-pulmun
* għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ
* tlift ammont kbir ta’ fluwidi tal-ġisem (deidrazzjoni) li tista’ tiġri jekk togħroq ħafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista’ jiġri jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
* għandek marda rari ereditarju fl-għajnejn *(retinitis pigmentosa)*.
* għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija tas-*sickle cell*), kanċer taċ-celloli tad-demm (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-demm (bħal emofilja) jew problemi ta’ fsada fl-imnieħer.
* qed tieħu 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’għajn waħda jew fit-tnejn .

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

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġigħ ġew irrappurtati f’irġiel wara li ħadu 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-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt 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-uġigħ tas-sider (Ara Sezzjoni 2. Qabel ma tieħu 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’ infezzjinijiet batteriċi), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital (użat, fost oħrajn, għal trattament ta’ epilessija)

Mediċini li jimpedixxu d-demm 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-ispiżjar tiegħek għal-parir qabel ma tieħu Revatio għaliex dawn iż-żewġ mediċini flimkien jistaw jirriżultaw f’sintomi ta’ tnaqqis tal-pressjoni (e.ż. sturdament, tħossok li se jtik ħass hażin).

* Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

**Meta tieħu Revatio mal-ikel u max-xorb**

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

**Tqala u Treddigħ**

Jekk inti tqila, jew qed tredda’, taħseb biex toħroġ tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu 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 tħaddim ta’ magni**

Revatio jista’ jikkawża sturdament u effetti fuq il-vista. Inti għandek tkun konxju ta’ kif inti tirreaġġixxi għall-mediċina qabel ma ssuq jew tħaddem 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 iddijanjostikat/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) tieħu 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 msejħa bilirubina. Livelli għoljin ta’ bilirubina jistgħu jwasslu għal suffejra (sfurija tal-ġilda u tal-għajnejn) u jistgħu jwasslu wkoll għal ħsara fil-moħħ (enċefalopatija) fi trabi tat-twelid (sa 4 ġimgħat).

**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 ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif gћandek tieћu Revatio**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament skont il-parir tat-tabib. Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar 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 (1 ml ta’ suspensjoni orali) tlett darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti li jiżnu 20 kg jew anqas, jew 20 mg (2 ml ta’ suspensjoni orali jew pillola waħda) tlett darbiet kuljum fit-tfal u adoloxxenti ta’ > 20 kg, ma’ l-ikel jew mhux ma’ l-ikel. Dożi aktar għoljin mhumiex rakkomandati fit-tfal.

Is-suspensjoni orali għandha titħawwad sew għal mhux inqas minn 10 seconds qabel tintuża.

**Istruzzjoni dwar kif titħallat is-suspensjoni orali**

Huwa rrakomandat li l-ispiżjar 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 taħt.

**Nota:** Volum totali ta’ 90 ml (3 x 30 ml) ta’ ilma għandu jintuża biex jitħaltu il-kontenuti tal-flixkun irrispettivament mid-doża li ser tieħu.

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

|  |
| --- |
|  |
| stampa 1 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu u ħawwad il-flixkun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda (stampa 2).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 2 |

5. Neħħi l-għatu.

6. Kejjel 30 ml ta’ ilma oħra permezz tat-tazza u żid dan ġol-flixkun. Dejjem għandek iżżid total ta’ 90 ml (3 x 30 ml) ta’ ilma irrispettivament mid-doża li qed tieħu (stampa 3).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 3 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu u ħawwad il-flixkun sew għal mhux anqas minn 30 sekonda (stampa 4).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 4 |

8. Neħħi l-għatu.

9. Għafas l-adapter tal-flixkun fl-għonq tal-flixkun (kif muri fl-istampa 5 hawn taħt). L-adapter huwa pprovdut sabiex inti tkun tista’ timla s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali bil-mediċina mill-flixkun. Erġa’ poġġi l-għatu tal-flixkun.

|  |
| --- |
|  |
| stampa 5 |

10. Meta jkun rikostitwit, it-trab iwassal għal suspensjoni orali bajda bit-togħma tal-għeneb. Ikteb id-data ta’ skadenza tas-suspensjoni orali rikostitwita fuq it-tikketta tal-flixkun (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-ispiżjar tiegħek wara din id-data.

**Istruzzjonijiet għall-użu**

L-ispiżjar tiegħek għandu jtik parir ta’ kif tkejjel il-mediċina bl-użu tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li tinstab fil-pakkett. Meta s-suspensjoni orali tkun riksotitwita, din għandha tkun amministrata biss bl-użu tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li tinstab ma’ kull pakkett. Ara l-istruzzjonijiet t’hawn taħt qabel ma tuża s-suspensjoni orali.

1. Ħawwad sew il-flixkun magħluq tas-suspensjoni orali rikostitwita għal mhux inqas minn 10 sekondi qabel l-użu. Neħħi l-għatu (stampa 6).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 6 |

1. Waqt li l-flixkun ikun wieqaf, fuq wiċċ ċatt, daħħal il-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali ġol-adapter (stampa 7).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 7 |

1. Aqleb il-flixkun bil-maqlub waqt li żżomm is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali f’postha. Iġbed il-planġer 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-planġer għandu jkun fil-linja mal-marka tal-kejl xierqa fuq is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali (stampa 8).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 8 |

1. Jekk tara bżieżaq kbar, mbotta l-planġer bil-mod lura ġos-siringa. Dan ser jerġa’ jitfa’ il-mediċina lura ġol-flixkun. Erġa’ irrepeti punt numru 3.
2. Aqleb il-flixkun lura wieqaf bis-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali li għadha f’postha. Neħħi s-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali mill-flixkun.
3. Poġġi l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali fil-ħalq. Ipponta l-ponta tas-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali lejn 'il ġewwa tal-ħaddejn. Imbotta il-planġer tas- siringa tad-dożaġġ għall-użu orali ‘l isfel BIL-MOD. Titfax il-mediċina ‘l barra f’daqqa. Jekk il-mediċina ser tingħata lil xi tifel jew tifla, kun ċert li t-tifel jew tifla jkunu bilqiegħda, jew jinżammu bil-wieqfa, qabel ma tingħata il-mediċina (stampa 9).

|  |
| --- |
|  |
| stampa 9 |

1. Erġa’ poġġi l-għatu tal-flixkun, u ħalli l-adapter tal-flixkun f’postu. Aħsel is-siringa tad-dożaġġ għall-użu orali kif muri hawn taħt.

Tindif u taħżin tas-siringa:

1. Is-siringa għandha titnaddaf wara kull doża. Iġbed il-planġer ‘l barra mis-siringa u aħsel iż-żewġ partijiet bl-ilma.

2. Ixxotta ż-żewġ partijiet. Imbotta l-planġer lura ġos-siringa. Żommha f’post nadif u sigur flimkien mal-mediċina.

**Jekk tieħu Revatio aktar milli suppost**

M’għandekx tieħu aktar mediċina milli jgħidlek it-tabib.

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

**Jekk tinsa tieħu Revatio**

Jekk tinsa tieħu Revatio, ħu doża malli tiftakar, imbagħad kompli ħu l-mediċina tiegħek fil-ħinijiet normali. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu Revatio**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b’Revatio f’daqqa, dan jista’ jirriżulta f’aggravar tas-sintomi. Ma għandekx tieqaf tieħu 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-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti Sekondarji Possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, Revatio jista’ jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulħadd.

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-uġigħ kienu rrapurtati fl-irġiel wara li ħadu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

Effetti sekondarji rrapportati komuni ħafna (jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġigħ ta’ ras, ħmurija fil-wiċċ, indiġestjoni, dijarea u uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn.

Effetti sekondarji rrapportati b’mod komuni (jaffettwaw sa 1 minn 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taħt il-ġilda, sintomi bħal ta’ l-influwenza, infjammazjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija), żamma ta’ fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, rogħda qawwija, 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 sensittività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta’ l-għajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-imnieħer, flisjoni, sogħla, konġestjoni fl-imnieħer, infjammazzjoni ta’ l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta’ stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmurija tal-ġilda, għaraq bil-lejl, uġigħ muskolari, uġigħ 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-ġilda u tnaqqis f’daqqa jew telf ta’ smigħ u tnaqqis fil-pressjoni 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 jaffetwaw sa1 minn kull 10 pazjenti): pnewmonja, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb fin-naħa tal-lemin, xokk relatat mal-qalb, pressjoni tad-demm għolja fil-pulmun, uġiħ fis-sider, ħass ħażin, infezzjoni respiratorja, bronkite, infezzjoni virali fl-istonku u fl-imsaren, infezzjonijiet fit-tratt urinarju u tħassir tas-snien.

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 allerġika (bħal raxx fil-ġilda, nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tħarħir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla’), konvulżjoni, taħbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta’ smigħ, qtugħ ta’ nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta’ diġestjoni, tħarħir minħabba distrub fil-fluss tal-arja.

Effetti sekondarji rrappurtati b’mod komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġigħ ta’ ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni u dijarea, influwenza u ħruġ ta’ demm mill-imnieħer.

Effetti sekondarji rrapportati b’mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu nawsja, żieda fl-erezzjonijiet, pnewmonja u flissjoni.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen 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 il-pakkett wara ‘EXP’. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Trab

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali, sabiex tilqa’ mill-umidità.

Suspensjoni orali rikostitwita

Aħżen f’temperatura inqas minn 30°C jew fil-friġġ 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 mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 (bħala sildenafil citrate).

Wara ir-rikostituzzjoni, kull ml ta’ suspensjoni orali fih 10 mg ta’ sildenafil (bħala citrate)

Flixkun wieħed ta’ suspensjoni orali rikostitwita (112 ml) fih 1.12 g ta’ sildenafil ((bħala citrate)

- Is-sustanzi l-oħra 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-għeneb: maltodextrin, meraq ikkonċentrat tal-għeneb, gum acacia, meraq ikkonċentrat 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-għeneb meta jiġi rikostitwit mal-ilma.

Flixkun tal-ħġieġ ambra wieħed ta’ 125ml (b’għatu tal-polyethylene bil-kamini biex jingħalaq) fih 32.27g ta’ trab għal suspensjoni orali.

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

Daqs tal-pakkett: Flixkun wieħed.

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-planġer tal-HDPE u adapter press-in għall-flixkun tal-LDPE.

**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 mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta’ l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien** | **Lietuva** |
| Viatris | Viatris UAB |
| Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | Tel: +370 52051288 |
|  |  |
| **България** | **Luxembourg/Luxemburg** |
| Майлан ЕООД | Viatris |
| Тел.: +359 2 44 55 400 | Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
|  |  |
| **Česká republika** | **Magyarország** |
| Viatris CZ s.r.o. | Viatris Healthcare Kft. |
| Tel: +420 222 004 400 | Tel.: + 36 1 465 2100 |
|  |  |
| **Danmark** | **Malta** |
| Viatris ApS | V.J. Salomone Pharma Limited |
| Tlf: +45 28 11 69 32 | Tel: (+356) 21 220 174 |
|  |  |
| **Deutschland** | **Nederland** |
| Viatris Healthcare GmbH | Mylan Healthcare BV |
| Tel: +49 (0)800 0700 800 | Tel: +31 (0)20 426 3300 |
|  |  |
| **Eesti** | **Norge** |
| Viatris OÜ | Viatris AS |
| Tel: +372 6363 052 | Tlf: +47 66 75 33 00 |
|  |  |
| **Ελλάδα** | **Österreich** |
| Viatris Hellas Ltd | Viatris Austria GmbH |
| Τηλ: +30 2100 100 002 | Tel: +43 1 86390 |
|  |  |
| **España** | **Polska** |
| Viatris Pharmaceuticals, S.L. | Viatris Healthcare Sp. z o.o. |
| Tel: +34 900 102 712 | Tel.: +48 22 546 64 00 |
|  |  |
| **France** | **Portugal** |
| Viatris Santé | Viatris Healthcare, Lda. |
| Tél: +33 (0)4 37 25 75 00 | Tel: +351 21 412 72 00 |
|  |  |
| **Hrvatska** | **România** |
| Viatris Hrvatska d.o.o. | BGP Products SRL |
| Tel: +385 1 23 50 599 | Tel: +40 372 579 000 |
|  |  |
| **Ireland** | **Slovenija** |
| Viatris Limited | Viatris d.o.o. |
| Tel: +353 1 8711600 | Tel: + 386 1 236 31 80 |
|  |  |
| **Ísland** | **Slovenská republika** |
| Icepharma hf. | Viatris Slovakia s.r.o. |
| Sími: +354 540 8000 | Tel: +421 2 32 199 100 |
|  |  |
| **Italia** | **Suomi/Finland** |
| Viatris Pharma S.r.l. | Viatris Oy |
| Tel: +39 02 612 46921 | Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
|  |  |
| **Κύπρος** | **Sverige** |
| CPO Pharmaceuticals Limited | Viatris AB |
| Τηλ: +357 22863100 | Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
|  |  |
| **Latvija** |  |
| Viatris SIA |  |
| Tel: +371 676 055 80 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi:**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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