

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Granpidam 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) bl-effett magħruf

Kull pillola fiha wkoll 0.2 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli miksijin b'rita huma bojod għal bojod fl-isfar, tondi, bejn wiehded u ieħor b' dijametru ta' 6.6 mm, ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, b' '20' imnaqqxa fuq naħa waħda u ċatti fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata b'hala 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).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu 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 bi Granpidam, għandhom jiġu kkunsidrati terapiji alternattivi.

Pożoloġija

Użu fl-adulti

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

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

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

jinghataw lill-pazjenti li jiżnu < 20 kg u pazjenti ohra li huma iżgħar u li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli.

Użu f'pazjenti li qed jieħdu prodotti mediċinali ohra

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 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-hteġa ta' aġġustamenti fid-doża ta' sildenafil meta dan ikun amministrat flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Użu fl-anzjani (>65 sena)

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

Twaqqif tat-trattament

Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-twaqqif f'daqqa ta' sildenafil m'huwiex assoċjat ma' aggravar rebound tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. Madankollu, biex tiġi evitata l-okkorrenza li tista' ssehh 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 għandu jinghata

Granpidam 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 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalukwe sustanza mhux attiva elenkata fis-

sezzjoni 6.1

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

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

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

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

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

Indeboliment epatiku gravi,

Storja riċenti ta' puplesija jew infart mijokardjaku,

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

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

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

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

Retinitis pigmentosa

Is-sigurtà ta' sildenafil ma' gietx studjata f'pazjenti b'mard magħruf 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 hażin bl-effetti vażodilatatorji ħfief għal moderati ta' sildenafil, per-eżempju pazjenti bi pressjoni baxxa, pazjenti b'nuqqas ta' likwidi, pazjenti b'imblukkar gravi tal-ventrikola tax-xellug jew bis-sistema awtonomika li ma tkunx qed taħdem sew (ara sezzjoni 4.4).

Fatturi ta' riskju kardjovaskulari

F'esperjenza ta' wara tqegħid fis-suq ta' sildenafil għal disturbi fl-erezzjoni maskili, ġew rapportati każi kardjovaskulari serji marbuta ma' l-użu fl-istess waqt ta' sildenafil, fosthom infart mijokardjaku, angina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, aritmja ventrikulari, emorragija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta'

dawn l-pazjenti, iżda mhux kollha, kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari minn qabel. Hawn kazi ġew rapportati li ġraw matul jew ftit wara rapport sesswali u ftit ġew rapportati li ġraw wara l-użu ta' Granpidam mingħajr attività sesswali. Mhux possibbli jiġi determinat jekk dawn il-kazi 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-tqeghid fis-suq. Fil-każ ta' erezzjoni li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, il-pazjent għandu jfittex għajnunha medika immedjatament. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ikkurat immedjatament, tista' tirriżulta hsara 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 sildenafil meta mqabbla ma' dawk li qed jirċievu l-placebo. Dan irriżulta fi twaqqif qabel il-waqt ta' dan l-istudju.

Avvenimenti viżwali

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

Alpha blockers

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

Mard ta' fsada

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

Antagonisti għall-vitamina K

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

Mard tal-imblukkar tal-vini

L-ebda dejta m'hija disponibbli b'sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-imblukkar tal-vini tal-pulmun. Madankollu, każijiet ta' edema pulmonarja li tista' tkun fatali ġew rapportati b'vażodilataturi (l-iktar prostacyclin) meta ntuzaw 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-possibiltà ta' mard assoċjat ta' imblukkar tal-vini għandu jiġi kkunsidrat.

L-użu ta' sildenafil ma' bosentan

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

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

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

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn tagħrif ta' studju kliniku fuq il-pressjoni għolja arterjali fil-pulmun indikat tnaqqis fit-tneħħija ta' sildenafil u/jew żieda fil-biodisponibilità orali meta jiġu ko-amministrati ma' substrat ta' CYP3A4 u meta jiġu kkombinati substrati ta' CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-uniċi fatturi b'impatt ta' sinifikat statistiku fuq il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali fil-pulmun. L-espożizzjoni għal sildenafil f'pazjenti fuq substrati ta' CYP3A4 u substrati ta' CYP3A4 flimkien ma' beta-blockers kienet ta' 43 % u 66 % oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti li ma kienux qegħdin jirċievu dawn il-klassijiet ta' prodotti mediċinali. L-espożizzjoni għal sildenafil kienet 5-darbiet oghla fuq doża ta' 80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' espożizzjoni ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Din il-medda ta' konċentrazzjonijiet tkopri ż-żieda fl-espożizzjoni ta' sildenafil osservata fi studji imfasslin speċifikament fuq interazzjonijiet bejn il-medicini 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-ghoti fl-istess hin ta' bosentan (induttur moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u possibbilment ta' CYP2C19) 125 mg darbtejn kuljum ma' sildenafil 80 mg tlett darbiet kuljum (fi stat fiss) mogħtija flimkien għal 6 jiem f'voluntiera b'saħħithom irriżulta fi tnaqqis ta' 63 % fl-AUC ta' sildenafil. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta b'sildenafil minn pazjenti adulti b'PAH fi studji kliniċi li kienu jinkludu studju ta' 12-il ġimgħa biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil 20 mg orali tliet darbiet kuljum meta miżjud ma' doża stabbli ta' bosentan (62.5 mg – 125 mg darbtejn kuljum), indikat tnaqqis fl-esponiment għal sildenafil meta mogħti flimkien ma' bosentan, bħal dak osservat f'voluntiera b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

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

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti hafna tal-P450, fi stat fiss (500 mg darbtejn kuljum) ma' sildenafil (100 mg doża waħda) irriżultat f'żieda ta' 300 % (4 darbiet) fis- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 1000 % (11-il darba) fl-AUC tal-plażma ta' sildenafil. F'24 siegħa, l-livelli tal-plażma ta' sildenafil kienu għadhom bejn wiehded u iehor 200 ng/ml, imqabblin ma' bejn wiehded u iehor 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- C_{max} ta' sildenafil u żieda ta' 210 % fl-AUC ta' sildenafil. Sildenafil ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi 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 rgħiel b'saħħithom, ma kienx hemm evidenza ta' xi effett ta' azithromycin (500 mg kuljum għal 3 jiem) fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni fissi ta' l-AUC, C_{max} u t_{max} , jew il-half life ta' wara ta' sildenafil jew il- metabolu prinċipali tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża. Cimetidine (800 mg), inibitur ta' ċitokromju P450 u inibitur ta' CYP3A4 mhux speċifiku, wassal għal żieda ta' 56 % fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' sildenafil meta ko-amministrat ma' sildenafil (50 mg) fuq voluntiera b'saħħithom. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża.

Huwa mistenni li l-aktar inibituri qawwjin 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).

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

Il-meraq tal-grejpfrut huwa inibitur dgħajjed tal-metaboliżmu ta' CYP3A4 li jseħh 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-bijodisponibilità ta' sildenafil

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

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

Effetti ta' sildenafil fuq prodotti mediċinali oħra

Studji in vitro

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

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

Studji in vivo

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

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

L-ebda interazzjonijiet ma' ġew osservati bejn sildenafil (doża waħda ta' 100 mg) u acenocoumarol. Sildenafil (50 mg) ma saħħahx iż-żieda fil-hin tal-fsada kagunat mill-aċidu acetyl salicylic (150 mg). Sildenafil (50 mg) ma saħħahx l-effetti ipotensivi ta' l-alkoħol f'voluntiera b'saħħithom b'medja ta' l- oġhla livelli ta' alkoħol fid-demm ta' 80 mg/dl.

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom sildenafil b'ammont stabbli (80 mg tlett darbiet kuljum) irriżulta f'żieda ta' 50 % fl-AUC ta' bosentan (125 mg darbtejn kuljum). Analizi farmakokinetika tal- popolazzjoni ta' dejta minn studju ta' pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu terapija b'bosentan fl-isfond (62.5 mg – 125 mg 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 sildenafil ġie amministrat waħdu lil volunteera f'saħħithom.

Fi tlett studji speċifiċi fuq interazzjonijiet bejn droga u droga, l-alpha blocker doxazosin (4 mg u 8 mg) u sildenafil (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi 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 minhabba l-pożizzjoni. Dawn ir-rapporti jinkludu sensazzjoni ta'

sturdament qawwi u ta' sturdament hafif, imma mhux sinkope. Għoti fl-istess hin ta' sildenafil lil pazjenti li qed jiehdu 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 jsaħħa 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-demmi meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, gie 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 hin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

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

Iż-żieda ta' doża waħda ta' sildenafil ma' sacubitril/valsartan fi stat fiss f'pazjenti bi pressjoni għolja kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikanti akbar fil-pressjoni tad-demmi 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 twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Minhabba nuqqas ta' informazzjoni tal-effetti ta' sildenafil fuq in-nisa tqal, Granpidam 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).

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

Treddigh

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa li kienu qed ireddegħu. Tagħrif minn mara waħda li kienet qed tredda' jindika li sildenafil u l-metabolit attiv tiegħu N-desmethyilsildenafil jigu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna. M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli dwar avvenimenti avversi fi trabi ta' twelid li qegħdin jigu mreddegħin, iżda l-ammonti iġestiti mhumwiex mistennija li jikkawżaw xi effetti avversi. Il-preskriventi għandhom jivvalutaw b'attenzjoni il-htieġa klinika tal-omm għal sildenafil u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq il-wild li qieghed jiġi mredda'.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi placebo ta' kif jaħdem sildenafil 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' sildenafil u 70 pazjent ingħataw il-placebo 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-placebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju piviali, 259 dahl u 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 sildenafil 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

Fi studju piviali kkontrollat bi placebo fuq sildenafil bħala appendiċi għal epoprostenol mogħti għol-vini għal pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 134 pazjent ġew trattati b'sildenafil (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 placebo u epoprostenol. It-tul tat-trattament kien ta' 16-il ġimgħa. Il-frekwenza totali ta' waqfien f'pazjenti trattati b'sildenafil/epoprostenol minhabba effetti avversi kienet ta' 5.2 % meta mqabbla ma' 10.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Rapporti godda ta' reazzjonijiet avversi, li graw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta' sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, kongestjoni fl-imnieher, għaraq bil-lejl, uġiġ fid-dahar u nixfa fil-ħalq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġiġ ta' ras, fwawar, uġiġ fl-estremiġiet u edema ġew innutati fi frekwenza oġħla f'pazjenti ttrattati b'sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 dahl u 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 sildenafil 80 mg TID bħala trattament ta' waqt l-istudju.

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

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

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn studji ta' sildefanil ikkontrollati bi placebo f'PAH u esperjenza post-kummerċjalizzazzjoni f'adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	cellulite, influwenza, bronkite, sinusite, rinite, gastroenterite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	anemija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	ritenzjoni tal-likwidi
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	insomnija, ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras
Komuni	emikranja, roġħda, parasiteżija, sensazzjoni ta' ħruq, ipoesteżija
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	emorroġija retinali tnaqqis fil-vista, vista m'ajpra, fotofobija, kromatopsja, sijanopsja, irritazzjoni fl-ghajnejn, iperimija fl-ghajnejn
Mhux komuni	tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-ghajn
Mhux magħruf	<i>Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-ghajn (NAION)*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina*, difett fil-kamp visiv*</i>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	vertigo
Mhux magħrufa	<i>telf ta' smiġħ f'daqqa</i>
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	fwawar
Mhux magħrufa	pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	epistassi, soġħla, kongestjoni fl-immieħer
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	alopecija, eritema, ġħaraq bil-lejl raxx
Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue	
Komuni ħafna	

Komuni	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria Mhux komuni	uġigh fl-estrematajiet mijalgja, uġigh fid-dahar
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni	ematurja
Mhux maghrufa	emorragija fil-pene, ematospermia, gynaecomastia <i>prijapiżmu, žieda fl-erezzjonijiet</i>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata 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' sildenafil 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' sildenafil 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 sildenafil (doži 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%), žieda fl-erezzjonijiet (inkluż erezzjonijiet spontanji tal-pene f'pazjenti rġiel) (9.0%), dardir, bronkite (kull waħda 4.6%), faringite (4.0%), imħat (3.4%), u pnemonja, rinite (kull waħda 2.9%).

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

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li ġew irrappurtati tul l-istudji li damu żmien qasir u daww fit-tul kienu ġeneralment simili għal daww osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'>10% tal-229 suġġett trattati b'sildenafil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġigh ta' ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), faringite (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 hief sa moderati fis-severità.

Avvenimenti avversi serji kienu rrappurtati f'94 (41%) suġġett minn 229 suġġett li qed jirċievu sildenafil. Mill-erbgha u disghin suġġett li rrappurtaw avveniment avvers serju, 14/55 (25.5%) suġġett kienu fil-grupp tad-doża baxxa, 35/74 (47.3%) kienu fil-grupp tad-doża medja, u 45/100 (45%) kienu fil-grupp tad-doża għolja. L-aktar avvenimenti avversi serji komuni li seħħew bi frekwenza ta' ≥ 1 % f'pazjenti li qed jirċievu sildenafil (doži kkombinati) kienu pnemonja (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), hażin, bronkite, bronko-pnemonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wieħed), uġigh fis-sider, thassir 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 aritmija ventrikulari.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

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

F'każi ta' doża eċċessiva, miżuri normali ta' support għandhom jingħataw kif meħtieġ. 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. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIKU

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sildenafil huwa inibitur potenti u selettiv ta' *cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5* (PDE5), l-enzima li hija responsabli għad-degradazzjoni ta' cGMP. Apparti l-preżenza ta' din l-enzima fil-corpus cavernosum tal-pene, PDE5 huwa preżenti wkoll fil-vaskolatura tal-pulmun. Sildenafil, għalhekk, iżid cGMP fiċ-ċelloli lixxi tal-muskoli vaskulari pulmonari li

jsaħħaħ l-effett rilassanti. F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun dan jista' jwassal għal vażodilatazzjoni tas-sodda vaskulari u, fuq skala iżgħar, vażodilatazzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Effetti farmakodinamiċi

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

Sildenafil jikkaġuna tnaqqis ħafif u temporanju fil-pressjoni tad-demmm sistematika li, fil-maġġoranza tal-każi ma jissarfux f'effetti kliniċi. Wara doži kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja sistemika il-bidla medja mil-linja bażi fil-pressjoni sistolika u dijastolika naqset b'9.4 mmHg u 9.1 mmHg rispettivament. Wara doži kroniċi ta' 80 mg tlett darbiet kuljum lil pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, dehru inqas effetti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm (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-pressure sistolika jew diastolika.

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

Fi studju ta' l-effetti imodinamiċi ta' doża waħda orali ta' 100 mg sildenafil f'14-il pazjent b'mard sever ta' l-arterji tal-qalb (CAD) ($> 70\%$ stenożi f'ta mill-anqas arterja waħda tal-qalb), il-pressure medja tad-demmi sistolika u diastolika waqt is-serħan naqsu b'7 % u 6 % rispettivament mqabbla mal-linja bażi. Il-pressure medja tad-demmi sistolika tal-pulmun naqset b'9 %. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demmi 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-placebo ta' pazjenti b'degenerazzjoni makulari bikrija dokumentata relatata ma' l-età (n=9), sildenafil (doża waħda, 100 mg) ma wera ebda tibdil sinifikanti f'testijiet tal-vista li saru (kemm tkun akuta l- vista, *Amsler grid*, diskriminazzjoni ta' kulur ta' dwal tat-traffiku simulati, *Humphrey perimeter* u *photostress*).

Effikaċja klinika u ta' sigurtà

Effikaċja f'pazjenti adulti bi pressure għolja arterjalipulmonari(PAH)

Studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo twettaq fuq 278 pazjent bi pressure għolja tal-pulmun primarja, PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv, u PAH wara kirurgija ta' feriti kongenitali tal-qalb. Il-pazjenti tpoġġew b'mod każwali f'wieħed minn 4 gruppi ta' trattament; placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg jew sildenafil 80 mg, tlett darbiet kuljum. Minn 278 pazjent fuq bażi każwali, 277 pazjent irċievw ta' l-inqas doża waħda tal-medicina li qed tiġi studjata. Il-popolazzjoni ta' l-istudju kienet magħmula minn 68 (25 %) raġel u 209 (75 %) mara b'età medja ta' 49 sena (medda: 18-81sena) b'mixja ta' 6 minuti bħala l-linja bażi ttestjata fuq 100 u 450 metru inklużi (medja ta': 344 metru). 175 pazjent (63 %) inklużi gew dijanjostikati bi pressure għolja tal-pulmun primarja, 84 (30 %) gew dijanjostikati b'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv u 18 (7 %) il-pazjent gew dijanjostikati b'PAH wara kirurgija ta' feriti kongenitali 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 gewx studjati.

Sildenafil (jew placebo) gie 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 supplement ta' arginine. Pazjenti li t-terapija b'bosentan ma ħadmitx fuqhom qabel, gew esklużi minn dan l-istudju.

Il-punt ta' tmiem primarju ta' l-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-gimġha 12, fil-mixja ta' 6 minuti (6MWD). Żieda fis-6MWD, li kienet statistikament sinifikanti, giet osservata fit-3 gruppi ta' doži ta' sildenafil meta mqabbla ma' daww fuq placebo. Iż-żidiet fis-6MWD minħabba l-placebo kienu ta' 45 metru ($p < 0.0001$), 46 metru ($p < 0.0001$) u 50 metru ($p < 0.0001$) għal

sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivamente. Ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-effett bejn dozi differenti ta' sildenafil. Għal pazjenti b'linja bażi ta' 6MWD < 325 m, titjib fl-effikaċja ġie osservat b'dożi aktar għoljin (titjib irrangat bil-placebo kien ta' 58 metru, 65 metru u 87 metru għal dozi ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivamente).

Meta kienu analizzati mill-Klassi Funzjonali tal-WHO, żieda fis-6MWD, statistikament sinifikattiva, kienet osservata fil-grupp tad-doża ta' 20mg. Għall-klassi II u III, żidiet korretti bi placebo ta' 49 metru ($p = 0.0007$) u 45 metru ($p = 0.0031$) kienu rispettivamente 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-etjoloġija (primarja u PAH assoċjati ma' mard tat-tessut konnettiv), klassi funzjonali tal-WHO, sess, razza, post, medja ta' PAP u PVRI.

Il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu kwalunkwe doża ta' sildenafil laħqu tnaqqis ta' sinifikat statistiku fil-pressjoni arterjali tal-pulmun medja (mPAP) u reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) meta mqabbla ma' dawg fuq placebo. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'mPAP kien ta' -2.7 mmHg ($p=0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) u -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivamente. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'PVR kien ta' -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) u -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivamente. 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-sugġetti li rċevew dozi ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID ta' sildenafil, rispettivamente) wrew titjib ta' mill-inqas klassi funzjonali tal-WHO waħda fit-12-il ġimgħa meta mqabbel mal-placebo (7%). Il-meded tal-fard rispettivi kienu 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) u 5.75 ($p<0.0001$).

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

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

Effikaċja f'pazjenti adult b'PAH (metajintużaw f'kombinazzjoni ma' epoprostenol)

Sar studju b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo fuq 267 pazjent b'PAH li kienu stabbilizzati fuq epoprostenol mogħti ġol-vini. Il-pazjenti b'PAH inkludew dawg bi pressjoni għolja

primarja pulmonari u arterjali (212/267, 79 %) u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (55/267, 21 %). Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II (68/267, 26 %) jew III (175/267, 66 %) ta' WHO; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (3/267, 1 %) jew IV (16/267, 6 %) fil-linja bażi; għal xi ftit pazjenti (5/267, 2 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa. Pazjenti ngħataw placebo jew sildenafil (b'tirazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif ittollerat) b'mod każwali f'kombinazzjoni 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' sinifikat statistiku f'sildenafil meta

mqabbel mal- placebo. Għet osservata żieda medja fid-distanza koperta bil-mixi minhabba l-placebo ta' 26 metri favur sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p=0.0009$). Għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil- mixi ta' ≥ 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 38.4 metri favur is-sildenafil; għall-pazjenti b'linja bażi fid-distanza koperta bil-mixi ta' < 325 metri, it-trattament effettiv kien ta' 2.3 metri favur il- placebo. Għal pazjenti bi PAH primarja, l-effett tat-trattament kien ta' 31.1 metri meta mqabbel ma'

7.7 metri għal pazjenti b'PAH assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv. Id-differenza fir-riżultati bejn dawn is-subgruppi fuq bażi każwali setgħet għet b'kombinazzjoni minhabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil laħqu tnaqqis fil-medja ta' pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta' sinjifikat statistiku meta mqabbla ma' placebo. Trattament medju kkoreġut bl-effett ta' placebo ta' 3.9 mmHg għet osservat favur sildenafil (95% CI: -5.7, -2.1) ($p=0.00003$). Il-punt tat-tmien 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-placebo ($p = 0.0074$) tmur għall-agħar. Tlieta u għoxrin sugġett fil-grupp tal-placebo (17.6%) esperjenzaw avvenimenti kliniċi li marru għall-agħar meta mqabbla mat-tmien sugġetti fil-grupp ta' sildenafil (6.0%).

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

Pazjenti mdahhla fl-istudju fejn epoprostenol huwa miżjud mat-terapija kienu eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuha 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'sildenafil fl-istudju tal-bidu, u l-istat ta' sopravvivenza fit-tul tagħhom kien assessjat mill-inqas għal 3 snin. F'din il-popolazzjoni, estimi Kaplan-Meier ta' 1, 2 u 3 snin ta' sopravvivenza kienu ta' 92 %, 81 % u 74 %, rispettivament.

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

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

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

B'mod generali, l-avvenimenti avversi kienu generalment 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 bil-PAH

Studju biex jiġu investigati l-effetti ta' livelli ta' doża differenti ta' sildenafil fuq il-mortalità f'adulti

bil-PAH twettaq wara l-osservazzjoni ta' riskju għola ta' mortalità f'pazjenti pedjatriċi li jieħdu doża għolja ta' sildenafil TID, ibbażat fuq piż tal-ġisem, ikkumparat ma' dawg li jieħdu doża iktar baxxa fl-estensjoni fit-tul tal-prova klinika pedjatrika (ara taħt Popolazzjoni pedjatrika – Iperenzjoni arterjali pulmonarja – Data ta' estensjoni fit-tul).

L-istudju kien studju aleatorju, fl-ġhama doppja, bi gruppi paralleli f'385 adult bil-PAH. Pazjenti kienu assenjati 1:1:1 b'mod aleatorju għal wieħed min tliet gruppi ta' doża (5 mg TID (3 darbiet inqas mid-doża rakkomandata), 20 mg TID (doża rakkomandata) u 80 mg TID (id-doża rakkomandata 4 darbiet)). B'kollox, il-maġġoranza tas-suġġetti ma kinux ħadu trattament tal-PAH (83.4%). Għall-biċċa l-kbira tas-suġġetti l-etjoloġija tal-PAH kienet idjopatika (71.7%). L-iktar Klassi Funzjonali tal-WHO komuni kienet Klassi III (57.7% tas-suġġetti). It-tliet gruppi ta' trattament kienu kollha bbilanċjati sew fil-qasam ta' demografiċi tal-linja bażi tal-istorja tal-istrata tat-trattament tal-PAH u l-etjoloġija tal-PAH, kif ukoll tal-kategoriji tal-Klassi Funzjonali tal-WHO.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Pressjoni arterjali pulmonari għolja

Total ta' 234 suġġett ta' età ta' bejn sena u 17-il sena kienu trattati fi studju b'mod każwali, *double-blind*, multi-ċentriku, ikkontrollat fl-istess ħin bi grupp li ngħata l-plaċebo, u doži varji. Is-suġġetti (38

% rġiel u 62 % nisa) kellhom piż tal-ġisem ta' $\square\square$ 8 kg, u kellhom pressjoni pulmonari primarja (PPH)

[33%], jew PAH sekondarja għal mard tal-qalb mit-twelid [*shunts* sistemiċi-pulmonari 37 %, tiwija tal-kirurġija 30 %]. F'dan l-istudju, tlieta u sittin minn 234 (27 %) pazjent kellhom < 7 snin (doża baxxa ta' sildenafil = 2; doża medja = 17; doża għolja = 28; plaċebo = 16) u 171 minn 234 (73 %) pazjent kellhom 7 snin jew aktar (doża baxxa ta' sildenafil = 40; doża medja = 38; u doża għolja = 49; plaċebo = 44). Hafna mis-suġġetti kienu ta' Klassi Funzjonali tal-WHO I (75/234, 32 %) jew II (120/234, 51 %) fuq il-linja bażi; inqas pazjenti kienu ta' Klassi III (35/234, 15%) jew IV (1/234, 0.4 %); għal xi ftit pazjenti (3/234, 1.3 %), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa.

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

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

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

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

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

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

n=29 għal grupp li qed jirċievu il-placebo

Stimi bbażati fuq ANCOVA b'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-placebo, ta' 18% (95 % CI: 2 % sa 32 %) u 27% (95 % CI: 14 % sa 39 %), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa ma wera l-ebda differenza sinifikanti meta mqabbel mal-placebo (differenza ta' 2 %). Il-gruppi li qed jirċievu doża medja u għolja ta' sildenafil wrew bidliet fil-mPAP mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo, ta' -3.5 mmHg (95 % CI: -8.9, 1.9) u -7.3 mmHg (95 % CI: -12.4, -2.1), rispettivament; filwaqt li l-grupp li qed jirċievi doża baxxa wera ftit differenza meta mqabbel mal-placebo (differenza ta' 1.6 mmHg). Titjibfl-indiċi tal-qalb ġie osservat fit-tlett gruppi li qed jirċievu sildenafil meta mqabbla ma dawk li qed jirċievu l-placebo, 10 %, 4 % u 15 % għall-gruppi li qed jirċievu doża baxxa, medja u għolja rispettivament.

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

Informazzjoni dwar l-estensjoni fuq tul ta' żmien

Mill-234 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi placebo, 220 individwu ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu fil-grupp tal-placebo 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 rċiew 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 rċiew placebo fl-istudju *double-blind* u li ma ġewx ikkurati fl-istudju ta' estensjoni fit- tul).

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

Waq t 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-sebġha u tletin mewta sehhew qabel id-deċiżjoni meħuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-suġġetti jtnaqqsilhom id-dożaġġ bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b'żieda fid-doži ta' sildenafil. Dost dawn is-37 mewta, in-numru (%) ta' mwiet kien 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), u 22/100 (22%) fil-gruppi ta' doża baxxa, medja, u għolja ta' sildenafil, rispettivament. Hames imwiet addizzjonali ġew irrappurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b'PAH. Doži oġhla minn daww irrakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar oġhli ta' VO₂ kien evalwat sena wara l-bidu ta' l-istudju kkontrollat bil-placebo. Minn daww is-suġġetti ttrattati b'sildenafil li żviluppaw biżżejjed sabiex jagħmlu s-CPET 59/114-il suġġett (52%) ma wrew l-ebda deterjorament fil-punt l-aktar oġhli ta' VO₂ mill-bidu ta' sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 suġġett (83%) li kienu rċewew 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 placebo, randomizzat, double blind, b'żewġ fergħat, bi grupp parallel f'59 tarbija tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja persistenti tat-tarbija tat-twelid (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn), jew b'nuqqas respiratorju ipossiku (HRF, hypoxic respiratory failure) u f'riskju ta' PPHN b'indiċi ta' ossiġenazzjoni (OI, oxygenation index) >15 u <60. L-oġettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil IV meta miżjud ma' ossidu nitriku li jittiehed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma' iNO wahdu.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-oġhla konċentrazzjonijiet ta' plazma 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 doži orali ta' tlett darbiet kuljum ta'

sildenafil, AUC u C_{max} żiedu fil-proporzjon ma' dożi ikbar mill-medda ta' 20-40 mg. Wara dożi orali ta' 80 mg tlett darbiet kuljum, giet 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 %) oġhla meta mqabbla ma' dik fuq dożi baxxi.

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

Distribuzzjoni

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

Bijotransformazzjoni

Sildenafil huwa mneħhi primarjament mill-iżo-enzimi mikrożomali CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri) tal-fwied. Il-metabolu ċirkulatorju ewlieni jirriżulta minn *N-demethylation* ta' sildenafil. Dan il-metabolu għandu profil selettiv ta' phosphodiesterase simili għal sildenafil u potenza *in vitro* għal PDE5 bejn wieħed u ieħor 50 % ta' dik tal-medicina 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-koncentrazzjonijiet 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-tneħhija totali tal-gisem 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 tneħhija mnaqqsa ta' sildenafil, li jirriżulta f'bejn wieħed u ieħor 90 % tal-koncentrazzjonijiet oġhla fil-plażma ta' sildenafil u l-metabolu attiv N-desmethyl mqabbel ma' dawk li nstabu f'voluntiera żagħżagħ b'saħħithom (18-45 sena). Minhabba differenzi relatati ma' l-età fl-irbit tal-proteini tal-plażma, ż-żieda korrispondenti fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil hieles kienet ta' bejn wieħed u ieħor 40 %.

Insuffiċjenzatal-kliwi

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

Insuffiċjenzatal-fwied

F'voluntiera b'ċirożi ħafifa għal moderata tal-fwied (Child-Pugh A u B) il-tneħhija ta' sildenafil tnaqqas, u rriżulta f'żidiet fl-AUC (84 %) u C_{max} (47 %) mqabbel ma' voluntiera ta' l-istess età li

ma kellhomx hsara fil-fwied. Barra minn hekk, il-valuri ta' AUC u C_{max} għall-metabolu N-desmethyl, żdiedu b'mod sinifikanti b'154 % u 87 % rispettivament f'suġġetti b'ċirrozi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Il-farmakokinetiċi ta' sildenafil f'pazjenti bi hsara severa tal-fwied ma ġewx studjati.

Farmakokinetiċital-popolazzjoni

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

Popolazzjoni Pedjatrika

Mill-analiżi tal-profil farmakokinetiku ta' sildenafil f'pazjenti li qed jiehdu sehem fl-istudji 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, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 49, 104 u 165ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Wara amministrazzjoni mill-ħalq ta' doża waħda ta' 10 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. T_{max} kien ikkalkulat wara madwar siegħa u kien kważi indipendenti mil-piż tal-ġisem.

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

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

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

Ma kien hemmx effetti mhux mixtieqa, possibilmment b'relevanza għall-użu kliniku, f'annimali f'livelli ta' esponiment klinikament rilevanti li ma kienux osservati wkoll fi studji kliniċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose
Calcium hydrogen phosphate
Croscarmellose sodium
Hypromellose 2910 (E464)
Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Hypromellose 2910 (E464)
Titanium dioxide (E171)

Lactose monohydrate
Triacetin

6.2 Inkompabilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' ħażna.

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

Pakketti bil-folji tal-PVC/Alu li fihom 90 pillola u 300 pillola
Pakketti b'folji unit dose perforata PVC/Alu li fihom 15x1, 90x1 u 300x1 pilloli.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Novembru, 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 27 ta' Awwissu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Spanja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini 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-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Granpidam 20 mg pilloli miksijin b'rita
Sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola

90 pillola

300 pillola

15x1 pillola

90x1 pillola

300x1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Granpidam 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Granpidam 20 mg pilloli
Sildenafil

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Granpidam 20 mg pilloli miksijin b'rita sildenafil

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

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

F'dan il-fuljett

X'inhu Granpidam u għalxiex jintuża

1. X'għandek tkun taf qabel tiehu Granpidam
2. Kif għandek tiehu Granpidam
3. Effetti sekondarji possibbli
4. Kif taħżen Granpidam
5. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Granpidam u għalxiex jintuża

Granpidam fih is-sustanza attiva sildenafil li tiffirma parti minn grupp ta' mediċinali msejja inibituri ta' phosphodiesterase type 5 (PDE 5).

Granpidam ibaxxi il-pessjoni għolja fil-pulmun billi jwessa' l-kanali tad-demem fil-pulmun. Granpidam jintuża fl-adulti, tfal u adoloxxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena għat-trattament ta' pressjoni għolja fil-kanali tad-demem fil-pulmun (pressjoni arterjali pulmonari għolja).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Granpidam

Tihux Granpidam:

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiegħi Granpidam 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-demmi.
- għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demmi għol-pulmun.
- għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ.
- tlift ammont kbir ta' fluwidi tal-gisem (deidrazzjoni) li tista' tigi jekk toġħroq hafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista' jigi jekk tkun ma tiflahx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
- għandek marda rari ereditarja fl-għajnejn (*retinitis pigmentosa*).
- għandek abnormalità fiċ-ċelloli ħomor tad-demmi (anemija tas-*sickle cell*), kancer taċ-ċelloli tad-demmi (lewkimja), kancer tal-mudullun (*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tiegħek.
- fil-preżent inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta' tnixxija tad-demmi (bħal emofilja) jew problemi ta' fsada fl-immieher.
- qed tiegħi 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'għajnejn wahda jew fit-tnejn.

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

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġiġ ġew irrappurtati f'irġiel wara li ħadu sildenafil. Jekk għandek erezzjoni, li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, **tiegħi iktar Granpidam 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

Granpidam m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taht l-età ta' sena.

Mediċini oħra u Granpidam

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħi, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħi 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-uġiġ tas-sider (ara sezzjoni 2. Ma tiegħi Granpidam)
- Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk diġa qiegħed tiegħi riociguat.
- Terapiji oħra għal pressjoni għolja fil-pulmun (e.ż. bosentan, iloprost)
- Mediċini li fihom St. John's Wort (prodott erbali mediċinali), rifampicin (użat għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi), carbamazepine, phenytoin u phenobarbital (użat, fost oħrajn, għal trattament ta' epilessija)
- Mediċini li jimpedixxu d-demmi 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, thossok li se jtik hass hażin).
- Mediċini li fihom sacubitril/valsatran, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

Granpidam ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiġi trattat bi Granpidam.

Tqala u treddigh

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Granpidam fih il-lactose

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

Granpidam fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Granpidam

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Fit-tfal u adolesxenti ta' età ta' bejn sena u 17-il sena, id-doża rakkomandata hija 10 mg tliet darbiet kuljum fit-tfal u adolesxenti ta' ≤ 20 kg jew 20 mg tliet darbiet kuljum fit-tfal u adolesxenti 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' 20 mg tliet darbiet kuljum. Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa biex jingħataw lill-pazjenti li jiżnu ≤ 20 kg u pazjenti oħra iżgħar li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli.

Jekk tiehu Granpidam aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tiehu Granpidam

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

Jekk tieqaf tiehu Granpidam

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Jekk jkollok xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin tiehux aktar Granpidam u kkuntattja tabib immedjatement (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-uġiħ kienu rrapurtati fl-irġiel wara li ħadu sildenafil (frekwenza mhux magħrufa).

Adulti

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

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 pazjenti) inkludew: infezzjoni taħt il-gilda, sintomi bħal ta' l-influwenza, infjammazzjoni tas-sinus, tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija), żamma ta' fluwidi, diffikultà fl-irqad, ansjetà, emikranja, roġħda qawwiġa, sensazzjoni ta' rqad ta' partijiet tal-ġisem (tingiż), sensazzjoni ta' ħruq, telf fis-sensibbiltà tal-mess, demm fuq wara ta' l-għajn, effetti fuq il-vista, vista mċajpra u sensittività għad-dawl, effetti fuq il-vista tal-kuluri, irritazzjoni ta' l-għajn, għajnejn ħomor, sturdament, bronkite, fsada fl-imnieher, flisjoni, sogħla, kongestjoni fl-imnieher, infjammazzjoni ta' l-istonku, gastro-enterite, ħruq ta' stonku, murliti, gass fl-istonku, ħalq xott, ħmuriġa tal-gilda, għaraq bil-lejl, uġiħ muskolari, uġiħ 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-gilda u tnaqqis f'daqqa jew telf ta' smiġh u tnaqqis fil-pressure 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 sa 1 minn kull 10 pazjenti): pnemonja, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb fin-naħa tal-lemin, xokk relatat mal-qalb, pressure tad-demm għolja fil-pulmun, uġiħ fis-sider, ħass ħazin, infezzjoni respiratorja, bronkite, infezzjoni virali fl-istonku u fl-imsaren, infezzjonijiet fit-tratt urinarju u tħassir tas-sniem.

Kien ikkunsidrat li l-avvenimenti avversi serji li ġejjin kienu relatati mat-trattament u kienu rrapurtati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 100 pazjent), reazzjoni allergika (bħal raxx fil-gilda, nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tħarħir, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla'), konvulżjoni, tħbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta' smiġh, qtugħ ta' nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta' digestjoni, tħarħir minħabba distrub fil-fluss tal-arja.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu ugħigh ta' ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni, dijarea, influwenza u ħruġ ta' demm mill-imnieher.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Granpidam

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali ma jeħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' ħażna.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Granpidam

- Is-sustanza attiva hi s-sildenafil. Kull pillola fiha 20 mg ta' sildenafil (bħala citrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 "Granpidam fih sodium"), hypromellose 2910 (E464), magnesium stearate.
Kisja b'rita: hypromellose 2910 (E464), titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, triacetin.

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

Il-pilloli miksiġin b'rita huma bojod għal bojod fl-isfar, tondi, bejn wieħed u ieħor b'dijametru ta' 6.6 mm, ġejjin għat-tond miż-żewġ naħat, b'20' imnaqqxa fuq naħa waħda u ċatti fuq in-naħa l-oħra.

Granpidam 20 mg pilloli miksiġin b'rita huma pprovduti f'pakketti ta' folji PVC/Alu li fihom 90 pillola u 300 pillola.

Granpidam pilloli miksiġja b'rita 20 mg huma wkoll pprovduti f'pakketti b'folji unit dose perforata PVC / Alu li fihom 15x1, 90x1 u 300x1 pilloli.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur:

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

L-Olanda

jew

Laboratori Fundació DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona,

Spanja

jew

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

-