

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mysildecard 20 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, bajda, tonda, bikonvessa (b'dijametru ta' madwar 6.5 mm), imnaqqxa b'M fuq naħa waħda tal-pillola u SL fuq 20 fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun ikklassifikata 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 giet murija fil-pressjoni għolja primarja tal-pulmun u fil-pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-qalb mit-twelid (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif jingħata

Trattament għandu jinbeda biss u jiġi immonitorjat minn tabib b'esperjenza fi trattament tal-pressjoni għolja arterjali tal-pulmun. F'każ ta' deterjorament kliniku minkejja trattament b'Mysildecard, 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 Mysildecard biex jiehdu doża mill-aktar fis possibli mbagħad ikomplu bid-doża normali. Pazjenti m'għandhomx jiehdu doża doppja biex ipattu għad-doża nieqsa.

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

F'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' bejn sena u 17-il sena, id-doża rrakkomandata f'pazjenti li jiżnu <20 kg hija ta' 10 mg tlett darbiet kuljum u f'pazjenti li jiżnu > 20 kg id-doża rrakkomandata hija ta' 20 mg tlett darbiet kuljum. Doži aktar għoljin mhumiex rrakkomandati f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Il-pillola ta' 20 mg m'għandix tintuża f'każijiet fejn 10 mg TID għandhom jiġu

amministrati f'pazjenti iżgħar. Forom farmaċewtiċi oħra huma disponibbli bix jingħataw lill-pazjenti li jiżnu < 20 kg u pazjenti oħra li huma iżgħar u li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli.

Użu f'pazjenti li qed jieħdu prodotti mediċinali oħra

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

Popolazzjonijiet speċjali

Użu fl-anzjani (≥ 65 sena)

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Sildenafil 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 oħra fi tfal ta' anqas minn sena għadha ma ġietx 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' sseħh ta' deterjorament kliniku f'daqqa waqt il-waqfien tat-trattament, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis bil-mod il-mod. Huwa rakkomandat monitoraġġ intensiv waqt il-perijodu ta' twaqqif.

Metodu ta' kif jingħata

Mysildecard 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 kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f'sezzjoni 6.1.

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

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

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

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

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

- Indeboliment epatiku gravi,
- Storja riċenti ta' puplesija jew infart mijokardijaku,
- Pressjoni baxxa ħafna u severa fil-bidu (pressjoni ta' < 90/50 mmHg).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Fl-istudju pedjatriku ta' estensjoni fit-tul, kienet osservata żieda fl-imwiet ta' pazjenti amministrati dożi aktar għoljin minn 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 digenerattiv u ereditarju tar-retina bħal *retinitis pigmentosa* (minoranza ta' dawn il-pazjenti għandhom mard ġenetiku ta' phosphodiesterases retinali) u għalhekk l-użu ta' dan il-prodott mediċinali m'huwiex rakkomandat.

Azzjoni vażodilatatorja

Meta jagħtu sildenafil, it-tobba għandhom jikkunsidraw b'kawtela jekk il-pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti jistgħux jiġu affettwati ħażin 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 tteqgħid fis-suq ta' sildenafil għal disturbi fl-erezzjoni maskili, ġew rapportati każi kardjovaskulari serji marbuta ma' l-użu fl-istess waqt ta' sildenafil, fosthom infart mijokardijaku, angina instabbli, mewt għal għarrieda tal-qalb, aritmja ventrikulari, emorraġija ċerebrovaskulari, attakk iskimiku transitorju, pressjoni għolja u pressjoni baxxa. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-pazjenti, iżda mhux kollha, kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari minn qabel. Ħafna każi ġew rappurtati li għaw matul jew ftit wara rapport sesswali u ftit ġew rappurtati li għaw wara l-użu ta' sildenafil mingħajr attività sesswali. Mhux possibbli jiġi determinat jekk dawn il-każi humiex relatati direttament ma' dawn il-fatturi jew ma' fatturi oħra.

Prijapiżmu

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

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

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

Sildenafil m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun konsegwenza tal-anemija tas-*sickle cell*. Fi provi kliniku, rapporti ta' avvenimenti ta' kriżijiet vaso-okklusivi fejn kien meħtieġ dhul fl-isptar kienu aktar komuni f'pazjenti li qed jirċievu sildenafil meta mqabbla ma' daww 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 sildenafil 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 jinbeda t-trattament b'sildenafil. Barra minn hekk, tobba 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 plejtlis 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-demm) jew ulċera attiva fl-istonku. Għalhekk sildenafil għandu jiġi amministrat biss lil dawn il-pazjenti wara eżami bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji.

Antagonisti għall-vitamina K

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

Mard tal-imblukkar tal-vini

L-ebda dejta m'hija disponibbli b'sildenafil f'pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun assoċjata ma' mard tal-imblukkar tal-vini tal-pulmun. Madankollu, każijiet ta' edema pulmonarja li tista' tkun fatali ġew rapportati b'vażodilataturi (l-iktar prostacyclin) meta ntużaw f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edema fil-pulmun meta sildenafil jiġi amministrat lil pazjenti bi pressjoni għolja fil-pulmun, il-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 muriġa 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 għal disfunzjoni erettili f'pazjenti b'PAH ma ġewx studjati u għalhekk l-użu ta' dan it-taħlit mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) 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-metabolizmu ta' sildenafil iseħħ l-aktar permezz ta' l-iżoformi ta' ċitokromju P450 (CYP) 3A4 (rotta ewlenija) u 2C9 (rotta minuri). Għalhekk, l-inibituri ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu jnaqqsu it-tneħħija ta' sildenafil u l-indutturi ta' dawn l-iżo-enzimi jistgħu 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 studji kliniċi kkontrollati. Fil-każ ta' amministrazzjoni fl-istess hin, hija rrakkomandata l-kawtela.

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

Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni minn taġrif ta' prova klinika fuq il-pressjoni għolja arterjali fil-pulmun indikat tnaqqis fit-tneħħija ta' sildenafil u/jew żieda fil-biodisponibilità orali meta jiġu ko-amministrati ma' substrat ta' CYP3A4 u meta jiġu kkombinati substrati ta' CYP3A4 u beta-blockers. Dawn kienu l-unici 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-mediċini fuq inibituri CYP3A4 (hlief ma' l-aktar inibituri qawwija ta' CYP3A4 eż. ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

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

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

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

Ko-amministrazzjoni ta' l-inibitur ta' HIV protease ritonavir, li huwa inibitur potenti ħafna 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 wieħed u iehor 200 ng/ml, imqabblin ma' bejn wieħed 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-farmakokintetiċi ta' saquinavir. Għal rakommandazzjonijiet tad-doži, 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-doži, ara sezzjoni 4.2. F'voluntiera rġiel b'saħħithom, ma kienx hemm evidenza ta' xi effett ta' azithromycin (500 mg kuljum għal 3 jiem) fuq ir-rata ta' l-eliminazzjoni fissa ta' l-AUC, C_{max} u t_{max} , jew il-*half life* ta' wara ta' sildenafil jew il-metabolu prinċipali tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża. Cimetidine (800 mg), inibitur ta' ċitokromju P450 u inibitur ta' CYP3A4 mhux speċifiku, wassal għal żieda ta' 56% fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' sildenafil meta ko-amministrat ma' sildenafil (50 mg) fuq voluntiera b'saħħithom. Ma hemm bżonn ta' l-ebda aġġustament tad-doża.

Huwa mistenni li l-aktar inibituri qawwijin ta' CYP3A4, bħal ketoconazole u itraconazole jagħtu effetti simili għal dawk ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.3). Inibituri ta' CYP3A4 bħal clarithromycin, telithromycin u nefazodone huma mistennija li jkollhom effetti medju, bejn dak ta' ritonavir u inibituri ta' CYP3A4 bħal Saquinavir jew erythromycin, hija assunta żieda fl-espożizzjoni ta' seba' 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' substrati ta' CYP3A4 tista' tirriżulta f'żieda addizzjonali fl-espożizzjoni ta' sildenafil meta mqabbla ma' amministrazzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 waħidhom.

Il-meraq tal-grejpfrut huwa inibitur dgħajef tal-metaboliżmu ta' CYP3A4 li jsehh 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' medicina kontra l-aċidu fl-istonku (magnesium hydroxide/ aluminium hydroxide) ma effettwatx il-bijodisponibilità ta' sildenafil.

L-ghoti fl-istess hin ta' kontraċettivi orali (ethinyloestradiol 30 mg u levonorgestrel 150 mg) 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 saħħaħx iż-żieda fil-hin tal-fsada kaġunat mill-aċidu acetyl salicylic (150 mg).

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

Fi studju fuq voluntiera f'saħħithom sildenafil 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-demmm kien ta' daqs simili għal dak li deher meta sindenafil ġie amministrat waħdu lil volunteera f'saħħithom.

Fi tlett studji speċifiċi fuq interazzjonijiet bejn droga u droga, l-alpha blocker doxazosin (4 mg u 8 mg) u sildenafil (25 mg, 50 mg, jew 100 mg) ġew amministrati fl-istess waqt, lil pazjenti bi iperplazja 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-demmm bil-wieqfa ta' 6/6 mmHg, 11/4 mmHg u 4/5 mmHg rispettivament. Meta sildenafil u doxazosin ġew amministrati flimkien lil pazjenti stabbilizzati 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 ħin 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-demmm meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. Fi provi kliniċi, ġie muri li riociguat jżid l-effetti ipotensivi tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. It-teħid fl-istess ħin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż sildenafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u 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, Mysildecard 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 f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu. Studji f'animali wrew tossiċità fir-rigward ta' l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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

Treddigh

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f' nisa li kienu qed iredgħu. Tagħrif minn mara wahda 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 mreddgħin, iżda l-ammonti iġestiti mhumie x mistennija li jikkawżaw xi effett avvers. Il-preskriventi għandhom jivvalutaw b'attenzjoni il-htieġa klinika tal-omm għal sildenafil u kwalunkwe effett avvers potenzjali fuq il-wild li qiegħed jiġi mreda'.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mysildecard għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudju ewlieni ikkontrollat bi placebo ta' kif jahdem sildenafil fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, total ta' 207 pazjent ġew trattati b' mod każwali b' dozi 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 ġimgha. Il-frekwenza totali tat-twaqqif ta' sildenafil f' pazjenti trattati b' dozi ta' 20 mg, 40 mg, jew 80 mg TID kienet 2.9%, 3.0% u 8.5% rispettivament, meta mqabbla ma' 2.9% tal-placebo. Minn 277 suġġett li ġew trattati fl-istudju piviali, 259 daħlu f' estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Dozi 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 ġol-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 ġimgha. Il-frekwenza totali ta' waqfien f' pazjenti trattati b' sildenafil/epoprostenol minhabba effetti avversi kienet ta' 5.2% meta mqabbla ma' 10.7% f' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Rapporti godda ta' reazzjonijiet avversi, li ġraw fi frekwenza ikbar fil-grupp ta' sildenafil/epoprostenol, kienu iperemija okulari, vista mċajpra, kongestjoni fl-imnieher, għaraq bil-lejl, uġiġh fid-dahar u nixfa fil-halq. Ir-reazzjonijiet avversi magħrufa, uġiġh ta' ras, fwawar, uġiġh fl-estrematajiet u edema ġew innutati fi frekwenza oghla f' pazjenti ttrattati b' sildenafil/epoprostenol meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo/epoprostenol. Mis-suġġetti li lestew l-istudju tal-bidu, 242 daħlu f' estensjoni ta' l-istudju għal perijodu ta' żmien twil. Dozi 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 uġiġh ta' ras, fwawar, dispepsja, dijarea u wġiġh fl-estrematajiet.

Fi studju biex jigu evalwati l-effetti ta' livelli ta' dozi differenti ta' sildenafil, id-data dwar is-sigurtà għal sildenafil 20 mg TID (id-doża rakkomandata) u għal sildenafil 80 mg TID (4 darbiet id-doża

rakkomandata), kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' sildenafil fil studji preċedenti dwar PAH fl-adulti.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li għaw 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, fiż-żewġ studji kkontrollati bi placebo fuq pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, f'dożi ta' 20, 40 jew 80 mg TID huma mniżżla f'Tabella 1 hawn taħt f'sezzjonijiet ta' frekwenza (komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1000 sa ≤ 1/100) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mit-tagħrif disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom.

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni	cellulite, influwenza, bronkite, sinusite, rinite, gastroenterite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni	anemija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni	ritenzjoni tal-likwidi
Disturbi psikjatriċi Komuni	insomnija, ansjeta
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni ħafna Komuni	uġiġħ ta' ras emikranja, roġħda, parasiteżija, sensazzjoni ta' ħruq, ipoesteżija
Disturbi fl-għajnejn Komuni Mhux komuni Mhux magħruf	emorroġija retinali tnaqqis fil-vista, vista mċajpra, fotofobija, kromatopsja, sijjanopsja, irritazzjoni fl-għajnejn, iperimija fl-għajnejn tnaqqis fl-akutezza tal-vista, diplopja, sensazzjoni anormali fl-għajnejn Newropatija anterjuri iskimika, li mhix fl-arterja tal-għajnejn (NAION)*, sadd fis-sistema vaskulari ġewwa r-retina*, difett fil-kamp visiv*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni Mhux magħrufa	vertigo telf ta' smiġħ f'daqqa
Disturbi vaskulari Komuni ħafna Mhux magħrufa	fwawar pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni	epistassi, sogħla, kongestjoni fl-immieher

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA (V.14.0)	Reazzjonijiet avversi
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna Komuni	dijarea, dispepsja gastrite, marda tal-gastrooesophageal reflux, murliti, nefha fl-istonku, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda Komuni Mhux magħruf	alopecja, eritema, għaraq bil-lejl raxx
Disturbi muskolu-skeltrali u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna Komuni	uġiġh fl-estremajiet mijaġġa, uġiġh fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Mhux komuni	ematurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni Mhux magħrufa	emorraġija fil-pene, ematospermia, gynaecomastia priapizmu, zieda fl-erezzjonijiet
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni	deni

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

Popolazzjoni Pedjatrika

Fi studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo ta' 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 generalment konsistenti ma dak fl-adulti (ara t-tabella 1). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li seħhew (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%), zieda fl-erezzjonijiet (inkluż erezzjonijiet spontani 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 sugġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 sugġett ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Sugġetti 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 generalment simili għal daww osservati fl-istudju li dam żmien qasir. Reazzjonijiet avversi rappurtati f'>10% tal-229 sugġett trattati b'sildenafil (grupp tad-doża kkombinata) kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja (31%), uġiġh ta' ras (26%), rimettar (22%), bronkite (20%), 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 ħfief sa moderati fis-severità.

Avvenimenti avversi serji kienu rappurtati f'94 (41%) sugġett minn 229 sugġett li qed jirċievu sildenafil. Mill-erbgha u disghin sugġett li rappurtaw avveniment avvers serju, 14/55 (25.5%) sugġett 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 seħhew 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), hażen, bronkite, bronko-pneumonja, pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (2.2% kull wieħed), uġiġ fis-sider, tħassir tas-sniien (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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 (uġiġ 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. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Sildenafil jikkaguna tnaqqis hafif u temporanju fil-pressjoni tad-demmi 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 diastolika 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-demem (tnaqqis fil-pressjoni kemm dik sistolika kif ukoll dik diastolika ta' 2 mmHg). Fid-doża rakkomandata ta' 20 mg tlett darbiet kuljum ma deher l-ebda tnaqqis fil-pressjoni 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 pressjoni 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% stenozi f'ta mill-anqas arterja waħda tal-qalb), il-pressjoni medja tad-demem sistolika u diastolika waqt is-serħan naqsu b'7% u 6% rispettivament mqabbla mal-linja baži. Il-pressjoni medja tad-demem sistolika tal-pulmun naqset b'9%. Sildenafil ma wera ebda effett fuq il-produzzjoni tal-qalb, u ma fixkilx iċ-ċirkolazzjoni tad-demem fl-arterji stenożati tal-qalb.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

Sildenafil (jew plaċebo) 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 suppliment ta' arginine. Pazjenti li t-terapija b'bosentan ma hadmitx fuqhom qabel, ġew esklużi minn dan l-istudju.

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

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

It-titjib fis-6MWD beda jidher wara 4 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 assoċjat ma' mard tat-tessut konnettiv), klassi funzjonali tal-WHO, sess, razza, post, medja ta' PAP u PVRI.

Il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu kwalunkwe doża ta' sildenafil laħqu tnaqqis ta' sinifikat statistiku fil-pressjoni arterjali tal-pulmun medja (mPAP) u reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) meta mqabbla ma' daww fuq placebo. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'mPAP kien ta' -2.7 mmHg ($p=0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) u -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID rispettivament. L-effetti tat-trattament ikkoreġut bi placebo f'PVR kien ta' -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) u -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) għal sildenafil 20 mg, 40 mg u 80 mg TID, rispettivament. Il-perċentwali ta' tnaqqis fit-12-il 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'huwix magħruf.

Perċentwali akbar ta' pazjenti fuq kull doża ta' sildenafil (i.e. 28%, 36% u 42% tas-suġġetti li rċevew doži ta' 20 mg, 40 mg u 80 mg TID ta' sildenafil, rispettivament) wrew titjib ta' mill-inqas klassi funzjonali tal-WHO waħda fit-12-il 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 eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuħa fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin, 87% tal-pazjenti kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 207 pazjent kienu trattati b'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%, rispettivament. Sopravvivenza f'pazjenti tal-Klassi Funzjonali II tal-WHO fil-linja bażi fis-snin 1, 2 u 3 kienet ta' 99%, 91%, u 84% rispettivament u għal pazjenti tal-Klassi Funzjonali III tal-WHO fil-linja bażi kienet 94%, 90%, u 81%, rispettivament.

Effikaċja f'pazjenti adulti b' PAH (meta jintużaw f'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 daww bi pressjoni għolja primarja pulmonari u arterjali (212/267, 79%) u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (55/267, 21%). Hafna mill-pazjenti kienu ta' Klassi Funzjonali II (68/267, 26%) jew III (175/267, 66%) ta' WHO; inqas pazjenti kienu ta' Klassi I (3/267, 1%) jew IV (16/267, 6%) fil-linja bażi; għal xi ftit pazjenti (5/267, 2%), il-Klassi Funzjonali tal-WHO ma kienitx magħrufa. Pazjenti ngħataw placebo jew sildenafil (b'titrazzjoni fissa li tibda minn 20 mg, 40 mg jew 80 mg tlett darbiet kuljum kif 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. Ġiet 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-sottogruppi fuq bażi każwali setgħet ġiet b'kombinazzjoni minhabba d-daqs limitat tal-kampjun.

Pazjenti fuq sildenafil fil-ħorrija ta' pressjoni arterjali pulmonari (mPAP) ta' sinjifikat statistiku meta mqabbla ma' placebo. Trattament medju kkorrett bl-effett ta' placebo ta' 3.9 mmHg ġie osservat favur sildenafil (95% CI: -5.7, -2.1) ($p=0.00003$). Il-punt tat-tmien sekondarju kien meta is-sitwazzjoni klinika tmur għall-aħgar kif definita bħala iż-żmien ta' l-ewwel okkorrenza b'mod każwali ta' avveniment kliniku li jmur għall-aħgar (mewt, trapjant tal-pulmun, il-bidu tat-terapija bosentan, jew deterjorament kliniku li jehtieg 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-aħgar. Tlieta u għoxrin suġġett fil-grupp tal-placebo (17.6%) esperjenzaw avvenimenti kliniċi li marru għall-aħgar meta mqabbla mat-tmien suġġetti fil-grupp ta' sildenafil (6.0%).

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

Pazjenti mdahħla fl-istudju fejn epoprostenol huwa miżjud mat-terapija kienu eligibbli li jidhlu fi studju estiż b'tikketta miftuħa fuq tul ta' żmien twil. Fit-tlett snin 68% tal-pazjenti, kienu qed jirċievu doża ta' 80 mg TID. Total ta' 134 pazjent kienu trattati b'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-għoti flimkien ma' bosentan (62.5-125 mg darbtejn kuljum). Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kien il-bidla mil-linja bażi f'Ġimgha 12 fis-6MWD. Ir-risultati jindikaw li m'hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-bidla medja mil-linja bażi fis-6MWD osservata bejn sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) u l-placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 sa 31.12) u 14.08 m (95% CI: -1.78 sa 29.95), rispettivament).

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

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

Effetti fuq il-mortalità f'adulti b'PAH

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

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

fil-linja bazi tal-istorja medika tas-sottogruppi ghat-trattament tal-PAH u l-etjologija tal-PAH, kif ukoll il-kategoriji tal-Klassi Funzjonali tal-WHO.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Pressjoni arterjali pulmonari għolja

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

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

L-għan primarju ta' dan l-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' trattament kroniku fuq tul ta' 16-il 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 titkejjel il-kwalità tal-ħajja.

Is-suġġetti kienu mqassmin f'wiehed mit-tlett 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 bazi (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' VO_2 mil-linja bazi 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; plaċebo = 16) kienu kkunsidrati biss għal punti tat-tmiem sekondarji. Il-valuri ta' l-oġhla volum tal-ossiġenu ikkunsmat mil-linja bazi medja (VO_2) kienu komparabbli mal-gruppi trattati b'sildenafil (17.37-18.03/kg ml/min), u ftit aktar għoljin fil-grupp trattat bil-plaċebo (20.02/kg ml/min). Ir-riżultati tal-analiżi prinċipali (gruppi li qed jirċievu doži differenti mqabbla mal-plaċebo) ma kienux statistikament sinifikanti (p = 0.056) (ara Tabella 2). Id-differenza kkalkulata bejn id-doża medja ta' sildenafil u l-plaċebo kienet ta' 11.33% (95% CI: 1.72-20.94) (ara Tabella 2).

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

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

n=29 għal grupp li qed jirċievu il-plaċebo

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

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

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

Informazzjoni dwar l-estensjoni fuq tul ta' żmien

Mill-234 suġġett pedjatriku trattati fl-istudju li dam żmien qasir, ikkontrollat bi plaċebo, 220 individwu ġew irreġistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul. Suġġetti li kienu fil-grupp tal-plaċebo fl-istudju li dam żmien qasir, ġew assenjati mill-ġdid b'mod każwali għal trattament b'sildenafil; suġġetti li kienu jiżnu ≤ 20 kg daħlu fil-gruppi tad-doża medja jew għolja (1:1), filwaqt li individwi li kienu jiżnu > 20 kg daħlu fil-gruppi tad-doża baxxa, medja jew għolja. Mit-total ta' 229 suġġett li 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 plaċebo fl-istudju *double-blind* u li ma ġewx ikkurati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul).

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

Waqt li kien għaddej l-istudju, kien hemm total ta' 42 mewta rrapurtata, kemm jekk waqt it-trattament kif ukoll irrappurtar bħala parti mill-monitoraġġ ta' wara t-trattament. Is-sebġha u tletin mewta sehhew qabel id-deċiżjoni meħuda mill-Kumitat tal-Monitoraġġ tad-Dejta sabiex is-suġġetti titnaqsilhom id-doża bil-mod, ibbażata fuq żbilanċ osservat fil-mortalità b'żieda fid-doži ta' sildenafil. Dost dawn

is-37 mewta, in-numru (%) ta' mwiet kien 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), u 22/100 (22%) fil-gruppi ta' doża baxxa, medja, u għolja ta' sildenafil, rispettivament. Hames imwiet addizzjonali ġew irrapurtati sussegwentement. Il-kawżi tal-mewt kienu tipiċi tal-pazjenti b'PAH. Doži oghla minn daww irakkomandati m'għandhomx jintużaw f'pazjenti pedjatriċi b'PAH (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Il-punt l-aktar oghli ta' VO_2 kien evalwat sena wara l-bidu ta' l-istudju kkontrollat bil-plaċebo. Minn daww is-sugġetti ttrattati b'sildenafil li żviluppaw biżżejjed sabiex jagħmlu s-CPET 59/114-il sugġett (52%) ma wrew l-ebda deterjorament fil-punt l-aktar oghli ta' VO_2 mill-bidu ta' sildenafil. Bl-istess mod, 191 minn 229 sugġett (83%) li kienu 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 plaċebo, randomizzat, double blind, b'żewġ ferġat, 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'indici ta' ossiġenazzjoni (OI, oxygenation index) >15 u <60 . L-objettiv primarju kien li jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sildenafil IV meta miżjud ma' ossidu nitriku li jittiehed man-nifs (iNO) meta mqabbel ma' iNO waħdu.

Il-punti ta' tmiem koprimarji kienu r-rata ta' falliment tal-kura, definita bħala 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 + plaċebo, 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, għaż-żewġ gruppi ta' kura.

Avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji li feġġew mal-kura ġew irrapportati fi 22 (75.9%) u f'7 (24.1%) individwi fil-grupp tal-kura ta' iNO + sildenafil IV, rispettivament, u fi 19 (63.3%) u f'2 (6.7%) individwi fil-grupp tal-iNO + plaċebo, rispettivament. L-aktar avvenimenti avversi li feġġew mal-kura rrapportati l-iktar komuni kienu pressjoni baxxa (8 [27.6%] individwi), ipokalemija (7 [24.1%] individwi), anemija u sindromu ta' rtirar ta' trattament (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, zieda fil-proteina reattiva C, u pressjoni baxxa (3 [10.0%] individwi kull wiehded) fil-grupp tal-kura iNO + plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sildenafil jiġi assorbit malajr. L-ogħla 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} ziedu fil-proporzjon ma' doži ikbar mill-medda ta' 20-40 mg. Wara doži orali ta' 80 mg tlett darbiet kuljum, ġiet osservata zieda ikbar min dik proporzjonali mad-doża fil-livelli fil-plazma. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-bijodisponibilità orali ta' sildenafil wara 80 mg tlett darbiet kuljum kienet bejn wiehded u ieħor ta' 43% (90% CI: 27% - 60%) oghla meta mqabbla ma' dik fuq doži baxxi.

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

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{ss}) għal sildenafil huwa 105 l, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti. Wara doża orali ta' 20 mg tlett darbiet kuljum, il-medja fil-koncentrazzjonijiet massimi totali fil-plażma ta' sildenafil fi stat fiss hija bejn wiehded u ieħor 113 ng/ml. Sildenafil u l-metabolit magġur tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni, N-desmethyl, huma bejn wiehded 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 wiehded u ieħor 50% ta' dik tal-medicina mhux mibdula. Il-metabolu N-desmethyl jiġi metabolizzat iżjed, b'*half life* terminali ta' bejn wiehded u ieħor 4 sigħat. F'pazjenti bi pressjoni arterjali pulmonari għolja, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolu N-desmethyl huma bejn wiehded 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'huwix magħruf.

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi fi gruppi speċjali ta' pazjenti

Anzjani

Voluntiera anzjani b'saħħithom (65 sena jew iżjed) kellhom tneħhija mnaqqa ta' sildenafil, li jirriżulta f'bejn wiehded u ieħor 90% tal-koncentrazzjonijiet oġġla 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 wiehded u ieħor 40%.

Insuffiċjenza tal-kliwi

F'voluntiera b'indeboliment ħafif għal moderat tal-kliwi (tneħhija tal-kreatinina = 30-80 ml/min), il-farmakokinetiċi ta' sildenafil ma tbiddlux wara li rċievew doża orali waħda ta' 50 mg. F'voluntiera b'indeboliment gravi tal-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, żdiedu b'mod sinifikanti 200% u 79% rispettivament f'pazjenti b'indeboliment gravi meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali.

Insuffiċjenza tal-fwied

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

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

F'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, il-konċentrazzjoni medja fissa kienet ta' 20-50% oghla, fuq il-medda ta' dożi li kienu qeghdin jigu investigati ta' 20-80 mg tlett darbiet kuljum meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Kien hemm irduppar ta' C_{min} meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom. Iż-żewġ skoperti jissuġerixxu tnehhija iktar baxxa u/jew bijodisponibbiltà orali 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 fil-provi kliniċi pedjatriċi, ġie muri li l-piż tal-ġisem huwa parametru tajjeb biex ibassar l-espożizzjoni ta' sildenafil fit-tfal. Il-valuri tal- *half-life* tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil kienu stmati li jvarjaw minn 4.2-4.4 sigħat għal medda ta' 10 sa 70 kg tal-piż tal-ġisem. Ma ġew murija l-ebda differenzi li setghu jkunu klinikament rilevanti. Wara amministrazzjoni mill-halq ta' doża waħda ta' 20 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 49, 104 u 165ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. Wara amministrazzjoni mill-halq ta' doża waħda ta' 10 mg sildenafil, C_{max} kien ikkalkulat f'konċentrazzjoni ta' 24, 53 u 85ng/ml għal pazjenti bil-piż ta' 70, 20 u 10 kg, rispettivament. T_{max} kien ikkalkulat wara madwar siegħa u kien kważi indipendenti mil-piż tal-ġisem.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose (PH 102)
Calcium hydrogen phosphate
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose 6 mPas
Titanium dioxide (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Pakketti bil-folji tal-PVC-Al li jkun fihom 90 jew 300 pillola miksija b'rita.
Pakkett bil-folji perforati tal-PVC Al li jkun fih 90×1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

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

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Lulju 2021

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Mysildecard 20 mg pilloli miksija b'rita
sildenafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

300 pillola miksija b'rita

90 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KONDIZZJONIJIET 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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mysildecard 20 mg pilloli miksija b'rita

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mysildecard 20 mg pilloli miksija b'rita
sildenafil

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

Viartis Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Mysildecard 20 mg pilloli miksiġin 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 bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Mysildecard u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Mysildecard
3. Kif għandek tiehu Mysildecard
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Mysildecard
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Mysildecard u għalxiex jintuza

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

Mysildecard ibaxxi il-pessjoni għolja fil-pulmun billi jwessa' l-kanali tad-demem fil-pulmun.

Mysildecard jintuza 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 Mysildecard

Tihux Mysildecard:

- jekk inti allergiku għal sildenafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizżla f'sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiehu mediċini li fihom nitrati, jew donaturi ta' nitric oxide bħal amyl nitrite ("poppers"). Dawn il-mediċini jingħataw spiss biex itaffu l-uġiħ tas-sider (jew "angina pectoris"). Mysildecard 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 tintuza 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). Ġie 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 attack ta' puplesija jew attack tal-qalb jew jekk għandek mard serju fil-fwied jew jekk inti għandek pressjoni baxxa hafna (< 90/50 mmHg).
- jekk qed tiehu xi medicina biex tittratta infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole jew itraconazole jew mediċini li fihom ritonavir (għal HIV).
- jekk qatt tlift il-vista minħabba problema bil-passaġġ tad-demem fin-nerv ta' l-għajn, msejja newropatija anterjuri iskimika, mhux arteritika tal-għajn (NAION).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel tiehu Mysildecard 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-demmm.
- għandek pressjoni għolja fil-vessili tad-demmm għol-pulmun.
- għandek pressjoni baxxa meta tkun mistrieħ.
- tlift ammont kbir ta' fluwidi tal-gisem (deidrazzjoni) li tista' tigrigi jekk toghroq hafna jew ma tixrobx biżżejjed likwidi. Dan jista' jigrigi jekk tkun ma tiflaħx bid-deni, qed tirremetti, jew għandek dijarea.
- għandek marda rari ereditarju fl-għajnejn (*retinitis pigmentosa*).
- għandek abnormalità fiċ-ċelloli homor tad-demmm (anemija tas-*sickle cell*), kanċer taċ-ċelloli tad-demmm (lewkimja), kanċer tal-mudullun (*multiple myeloma*) jew xi marda jew deformità tal-pene tieghek.
- fil-preżent inti għandek ulċera fl-istonku, jew mard ta' tnixxija tad-demmm (bħal emofilja) jew problemi ta' fsada fl-immieher.
- qed tiehu mediċini għal problema tal-erezzjoni tal-pene.

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

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

Erezzjonijiet fit-tul u xi drabi bl-uġiġ għew irrappurtati f'irgħiel wara li hađu sildenafil. Jekk għandek erezzjoni, li tippersisti għal iktar minn 4 sigħat, **tiehux iktar Mysildecard u kellem lit-tabib tieghek mill-ewwel** (ara wkoll sezzjoni 4).

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

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

Tfal

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

Mediċini ohra u Mysildecard

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

- 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. Qabel ma tiehu Mysildecard)
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar jekk diġà qed tiehu riociguat (ara sezzjoni 2).
- Terapiji ohra 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 ohrajn, għal trattament ta' epilessija)
- Mediċini li jimpedixxu d-demmm milli jagħqad (per eżempju warfarin) għalkemm meta mogħtija flimkien ma rriżulta fl-ebda effett sekondarju
- Mediċini li fihom erythromycin, clarithromycin, telithromycin (dawn huma antibijotiċi li jintużaw għat-trattament ta' ċertu infezzjonijiet batterjali), saquinavir (għal HIV) jew nefazodone (għal dipressjoni mentali), għax jista' jkun li d-doża tieghek 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 hażin).
- Mediċini li fihom sacubitril/valsartan, użati biex jittrattaw l-insuffiċjenza tal-qalb.

Mysildecard ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Mysildecard m'għandux jingħata waqt it-tqala għajr jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Mysildecard 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.

Mysildecard fih sodju

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'mingħajr sodju'.

3. Kif għandek tiehu Mysildecard

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

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

Użu fit-tfal u fl-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. Doži 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 ≤ 20kg u pazjenti oħra iżgħar li mhumix kapaċi jibilgħu pilloli.

Jekk tiehu Mysildecard 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 Mysildecard milli qalulek tiehu, jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji magħrufa.

Jekk tinsa tiehu Mysildecard

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

Jekk tieqaf tiehu Mysildecard

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

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

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawżha effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi effett sekundarju minn dawn li ġejjin tiegħux aktar Mysildecard u kkuntattja tabib immedjatament (ara wkoll sezzjoni 2):

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

Adulti

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

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

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

Raxx tal-ġilda u tnaqqis f'daqqa jew telf ta' smiġh u tnaqqis fil-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 jaffettwaw 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, uġiġh 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 jaffettwaw sa 1 minn 100 pazjent), reazzjoni allergika (bħal raxx fil-ġilda, nefha fil-wiċċ, fix-xofftejn jew fl-ilsien, tħarhir, diffikultà biex tiegħu n-nifs jew biex tibla'), konvulżjoni, tħbit tal-qalb mhux regolari, nuqqas ta' smiġh, qtugħ ta' nifs, infjammazzjoni fit-tratt ta' digestjoni, tħarhir minħabba distrub fil-fluss tal-arja.

Effetti sekundarji rrapurtati b'mod komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) kienu uġiġh ta' ras, rimettar, infezzjoni fil-gerżuma, deni, dijarea, influwenza u hruq ta' demm mill-imnieher.

Effetti sekundarji rrapurtati b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti) kienu nawjsa, zieda fl-erezzjonijiet, pnemonja u flissjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew 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 mniżżla 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 Mysildecard

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 Mysildecard

- Is-sustanza attiva hi sildenafil. Kull pillola fiha 20 mg ta' sildenafil (bħala citrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (PH 102), calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 'Mysildecard fih sodju') u magnesium stearate.
Kisja b'rita: hypromellose (6mPas), titanium dioxide (E171) u triacetin.

Kif jidher Mysildecard u l-kontenut tal-pakkett

Mysildecard pilloli miksiġin b'rita huma bojod u tondi. Il-pilloli huma mmarkati b'M fuq naħa u b'SL fuq 20 fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma pprovduti f'folji f'pakketti li fihom 90, 300 u (90 × 1) pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur:

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

UAB GL Pharma Vilnius

Tel: +370 5 261 0705

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

G.L. Pharma Eesti OÜ

Tel: +372 50 87 043

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Substipharma

Tél: +33 1 43181300

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

Aurobindo Pharma Romania SRL

Tel: 004021 361 1011

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.