

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita
Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita
Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha madwar 92.6 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u madwar 0.25 mg ta' lecithin (sojja) (E322).

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha madwar 90.3 mg ta' lactose (bħala monohydrate), madwar 0.25 mg ta' lecithin (sojja) (E322) u madwar 0.11 mg ta' allura red AC aluminium lake (E129).

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola fiha madwar 85.5 mg ta' lactose (bħala monohydrate), madwar 0.25 mg ta' lecithin (sojja) (E322) u madwar 0.45 mg ta' allura red AC aluminium lake (E129).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa, tonda, ta' 7 mm, ta' lewn abjad, b'"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "K11" fuq in-naħa l-oħra.

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa, kwadra, ta' 6.6 mm, ta' lewn roża ċar, b'"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "K2C" fuq in-naħa l-oħra.

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa, ovali, ta' 9.8 mm × 4.9 mm, ta' lewn roża skur b'"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "KE3" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Volibris huwa indikat għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH - pulmonary arterial hypertension) f'pazjenti adulti ta' Klassi Funzjonali WHO (FC – *Functional Class*) II sa III, inkluż l-użu fi trattament ta' kombinazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Intwera li jkun hemm effikaċja f'PAH idjopatika (IPAH) u f'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv.

Volibris huwa indikat għat-trattament ta' PAH fl-adolesxenti u t-tfal (t'età ta' 8 sa inqas minn 18-il sena) ta' Klassi Funzjonali WHO (*Functional Class* - FC) II sa III, inkluż l-użu fi trattament ta' kombinazzjoni. Intwera li jkun hemm effikaċja f'IPAH, familjali, kongenitali kkoreġut u f'PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda biss minn tabib ta' esperjenza fit-trattament ta' PAH.

Pożoloġija

Adulti

Monoterapija ta' Ambrisentan

Volibris għandu jibda jittiehed mill-ħalq f'doża ta' 5 mg darba kuljum u din tista' tiżdied għal 10 mg kuljum li jiddependi mir-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Meta użat f'kombinazzjoni ma' tadalafil, Volibris għandu jiġi titrat għal 10 mg darba kuljum.

Fl-istudju AMBITION, il-pazjenti rċevew 5 mg ambrisentan kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat qabel titrazzjoni għal 10 mg, skont it-tollerabilità (ara sezzjoni 5.1). Meta użat f'kombinazzjoni ma' tadalafil, il-pazjenti nbdeu b'5 mg ambrisentan u b'20 mg tadalafil. Skont it-tollerabilità, id-doża ta' tadalafil żdiedet għal 40 mg wara 4 ġimgħat u d-doża ta' ambrisentan żdiedet għal 10 mg wara 8 ġimgħat. Aktar minn 90% tal-pazjenti laħqu dan. Id-doži jistgħu jitnaqqsu wkoll skont it-tollerabilità.

Informazzjoni limitata turi li l-waqfien f'daqqa ta' ambrisentan m'huwiex assoċjat mal-fatt li l-PAH terġa' tmur għall-aġar.

Ambrisentan flimkien ma' cyclosporine A

Fl-adulti, meta tingħata flimkien ma' cyclosporine A, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum u l-pazjent għandu jkun sorveljat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi t'età ta' 8 sa inqas minn 18 -il sena

Ambrisentan bħala monoterapija jew flimkien ma' terapija PAH oħra

Volibris għandu jittiehed mill-ħalq skont l-iskeda ta' doża deskritta hawn taħt:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża inizjali darba kuljum (mg)	Titrazzjoni sussegwenti tad-doża darba kuljum (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 to <50	5	7.5
≥20 to <35	2.5	5
a =skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità (ara sezzjoni 5.1)		

Ambrisentan flimkien ma' cyclosporine A

F'pazjenti pedjatriċi, meta mogħti flimkien ma' cyclosporine A, id-doża ta' ambrisentan għal pazjenti ≥ 50 kg għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum, jew għal pazjenti ≥ 20 sa < 50 kg għandha tkun limitata għal 2.5 mg darba kuljum. Il-pazjent għandu jiġi segwit mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Ma hemmx għalfejn aġġustament fid-doża f'pazjenti 'il fuq minn 65 sena (ara s-sezzjoni 5.2).

Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliewi.

Ma hemmx għalfejn aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara s-sezzjoni 5.2). Hemm esperjenza limitata b'ambrisentan f'individwi b'indeboliment qawwi tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min); it-terapija għandha tinbeda b'attenzjoni f'dan is-sottogrupp u għandu jkun hemm attenzjoni speċjali jekk id-doża tiżdied għal 10 mg ta' ambrisentan.

Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied.

Ambrisentan ma ġiex studjat f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi). Billi ambrisentan jiġi metabolizzat primarjament b'glukoronidazzjoni u ossidazzjoni u wara jiġi eliminat fil-bili, tistenna li indeboliment tal-fwied jista' jżid l-espożizzjoni (C_{max} u l-AUC) ta' ambrisentan. Għalhekk ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew livell għoli b'mod sinifikattiv klinikament ta' *aminotransferases* tal-fwied (aktar minn 3 darbiet l-Għola Limitu tan-Normal ($> 3 \times ULN$)); (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ambrisentan fi tfal taħt l-età ta' 8 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli (ara sezzjoni 5.3 dwar *data* disponibbli f'animali żgħar).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Volibris huwa għall-użu mill-halq. Huwa rrakkomandat li l-pillola tinbela' sħiħa u tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rrakkomandat li l-pillola ma għandhiex tinqasam, titghaffeġ jew tintmagħad.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għas-sojja jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u li ma humiex qegħdin jużaw kontraċezzjoni ta' min joqgħod fuqha (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment serju tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi) (ara s-sezzjoni 4.2)

Valuri bażi ta' aminotransferases tal-fwied (aspartate aminotransferases (AST)) u/jew alanine aminotransferases (ALT)) $> 3 \times ULN$ (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fibrozi idjopatika tal-pulmun (IPF), bi jew mingħajr pressjoni sekondarja pulmonari għolja (ara sezzjoni 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ambrisentan ma ġiex studjat f'numru suffiċjenti ta' pazjenti biex jiġi stabbilit il-bilanċ ta' benefiċċju/riskju fil-klassi funzjonali I ta' PAH skont WHO.

L-effikaċja ta' ambrisentan bħala monoterapija ma gietx stabbilita f'pazjenti bi klassi funzjonali IV ta' PAH skond WHO. Għandha tiġi kkunsidrata terapija (e.ż. epoprostenol) li hija rakkomandata fl-istadju sever tal-marda jekk il-kondizzjoni klinika tmur għall-aġġar.

Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, ħsara fil-fwied u zieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbeda ambrisentan u t-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'valuri ta' linja bażi ta' ALT u/jew AST >3xULN (ara s-sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsara fil-fwied u huwa rakkomandat osservazzjoni kull xahar ta' ALT u AST. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw zieda sostenuta, mhux spjegabbli u klinikament sinifikanti ta' ALT u/jew AST, jew jekk zieda f'ALT u/jew AST hija akkumpanjata b'sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied (e.ż. suffeġra), għandu jitwaqqaf it-trattament b'ambrisentan.

F'pazjenti mingħajr sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied jew suffeġra, tista tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jerga' jinbeda ambrisentan wara li l-anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied jitrangaw. Huwa rakkomandat il-parir ta' epatologu.

Koncentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. Ħafna mit-tnaqqis kien osservat fl-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament u l-emoglobina ġeneralment stabilizzat wara. Tnaqqis medju mil-linja bażi (li jvarja minn 0.9 sa 1.2 g/dl) fil-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' trattament b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 3. Wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jehtieġu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

M'huwiex irrakkomandat bidu ta' trattament b'ambrisentan f'pazjenti b'anemija klinikament sinifikanti. Hu rakkomandat li l-livelli tal-emoglobina u/jew l-ematocrit jiġu ċċekkjati waqt it-trattament b'ambrisentan, per eżempju wara xahar, 3 xhur u perjodikament wara skont il-prattika klinika. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament jekk jiġi osservat tnaqqis klinikament sinifikanti fl-emoglobina jew l-ematocrit u kawżi oħra ikunu ġew esklużi. L-inċidenza ta' anemija żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadalafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 15%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' anemija meta ambrisentan u tadalafil ingħataw bħala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

Żamma ta' fluwidu

Kienet osservata edima periferali b'ERAs inkluż ambrisentan. Ħafna mill-każijiet ta' edima periferali fi studji kliniċi b'ambrisentan kienu ta' severità ħafifa għal moderata għalkemm tista' sseħħ bi frekwenza u severità akbar f'pazjenti ≥65 sena. Edima periferali kienet rappurtata aktar spiss b'10 mg ta' ambrisentan fi studji kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.8).

Ġew riċevuti rapporti wara t-tqeghid fis-suq ta' żamma ta' fluwidu li ġrat ġimgħat wara li nbeda ambrisentan u, f'xi każijiet kien hemm bżonn ta' intervent b'dijuretiku jew dħul l-isptar għall-immaniġġar tal-fluwidu jew insuffiċjenza mhux kompensata tal-qalb. Jekk il-pazjenti diġà għandhom fluwidu żejjed, dan għandu jkun immaniġġjat kif klinikament xieraq qabel ma jinbeda ambrisentan.

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt trattament b'ambrisentan, b'zieda fil-piż jew mingħajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bħal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb moħbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal trattament speċifiku jew twaqqif ta' trattament b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat

f'kombinazzjoni ma' tadalafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-incidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadalafil ingħataw bhala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-oġhla fi hdan l-ewwel xahar tal-bidu tat-trattament.

Nisa li jista' jkollhom tfal

Trattament b'Volibris m'għandux jinbeda f'nisa li jista' jkollhom tfal, sakemm ir-rizultat ta' test tat-tqala qabel it-trattament jiġi negattiv u jiġi użat kontraċettiv ta' min joqgħod fuqu. Jekk ikun hemm xi dubju fuq x'parir dwar kontraċettiv għandu jingħata lil pazjenti individwali, għandha tiġi kkunsidrata konsulta mal-ġinekologu. Huma rakkommandati testijiet tat-tqala kull xahar waqt trattament b'ambrisentan (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Mard b'okkluzzjoni tal-vini tal-pulmun

Kienu rrapurtati każi ta' edima pulmonari bi prodotti mediċinali vażodilataturi, bħal ERAs, meta ntużaw f'pazjenti b'mard okklussiv tal-vini tal-pulmun. Konsegwentement, jekk pazjenti b'PAH jiżviluppaw edima pulmonari akuta meta jingħataw ambrisentan, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' mard okklussiv tal-vini tal-pulmun.

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Pazjenti fuq trattament b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta jinbeda trattament b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eċċipjenti

Volibris 2.5 mg, 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galactose, id-defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose –galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Lecithin (sojja)

Dan il-prodott mediċinali fih lecithin derivat mis-sojja. Jekk pazjent għandu sensitività eċċessiva għas-sojja, ambrisentan m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.3).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment "mingħajr sodium".

Volibris 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita

Allura red AC aluminium lake

Il-pilloli Volibrisan 5 mg u 10 mg fihom is-sustanza azo li tagħti l-kulur allura red AC aluminium lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

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

Ambrisentan ma jinbixxi jew jinduċi enzimi tal-metabolizmu ta' medicina f'fażi I jew II f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti fi studji mhux kliniċi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*, li tissuggerixxi li ambrisentan għandu potenzjal baxx li jibdel il-profil ta' mediċini immetabolizzati minn dawn il-passaġġi.

Il-potenzjal li ambrisentan jinduċi attività f'CYP3A4 giet esplorata f'voluntieri b'saħħithom b'rizultati li jissuggerixxu nuqqas ta' effett induttiv ta' ambrisentan fuq l-*isoenzyme* CYP3A4.

Cyclosporine A

L-ghoti flimkien ta' ambrisentan u cyclosporine A fi stat fiss irrizulta f' zieda ta' darbtejn aktar fl-esponiment għal ambrisentan f' voluntiera f' saħħithom. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni kkawżata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metabolici involuti fil-farmakokinetika ta' ambrisentan. Għalhekk, meta mogħti flimkien ma' cyclosporine A, id-doża ta' ambrisentan f' pazjenti adulti jew f' pazjenti pedjatrici b' piż ≥ 50 kg għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum, għal pazjenti pedjatrici ≥ 20 sa < 50 kg id-doża għandha tkun limitata għal 2.5 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett fuq l-esponiment għal cyclosporine A, u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

Rifampicin

L-ghoti flimkien ta' rifampicin (inibitur tal-Polipeptida tat-Trasport tal-Anjoni Organici [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphosphoglucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' zieda (bejn wieħed u iehor ta' darbtejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara doži inizjali f' voluntiera f' saħħithom. Madankollu, sa ġurnata 8, l-ghoti fi stat fiss ta' rifampicin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ambrisentan. Pazjenti fuq terapija ta' ambrisentan għandhom jiġu srorveljati mill-qrib meta jinbeda trattament b' rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Inibituri ta' phosphodiesterase

It-teħid flimkien ta' ambrisentan ma' inibitur ta' phosphodiesterase, jew sildenafil jew tadalafil (it-tnejn substrati ta' CYP3A4) f' voluntiera b' saħħithom m' affettwatx b' mod sinifikattiv il-farmakokinetika tal-inibitur ta' phosphodiesterase jew ambrisentan (ara sezzjoni 5.2).

Kuri oħrajn immirati għall-PAH

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ambrisentan meta jingħata flimkien ma' trattament iehor għall-PAH (eż. prostanoids u stimulatori ta' guanylate cyclase li jdubu) ma ġewx studjati speċifikament fi provi klinici kkontrollati f' pazjenti b' PAH (ara sezzjoni 5.1). Mhija mistennija ebda interazzjoni speċifika bejn ambrisentan u stimulatori ta' guanylate cyclase li jdubu jew prostanoids abbażi tad-*data* dwar il-bijotrasformazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 5.2). Madankollu ma twettaq ebda studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b' dawn il-prodotti mediċinali. Għalhekk, huwa rrakkomandat li tingħata attenzjoni f' każ li jingħataw flimkien.

Kontraċettivi orali

Fi studju kliniku f' voluntiera f' saħħithom, dożaġġ fi stat fiss b' ambrisentan 10 mg darba kuljum ma affettwax b' mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' doża waħda tal-komponenti ethinyl estradiol u norethindrone ta' kontraċettivi orali kkombinat (ara sezzjoni 5.2). Ibbażat fuq dan l-istudju farmakokinetiku, ambrisentan mhux mistenni li jaffettwa b' mod sinifikattiv l-esponiment għall-kontraċettivi bbażati fuq oestrogen jew progestogen.

Warfarin

Ambrisentan ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika fi stat fiss u l-attività anti-koagulattiva ta' warfarin fi studju f' voluntiera b' saħħithom (ara sezzjoni 5.2). Warfarin ukoll ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' ambrisentan. Barra minn hekk, fil-pazjenti, ambrisentan ma kellu l-ebda effett fuq kollox fuq id-doża ta' warfarin tat-tip li tingħata kull ġimgha, il- hin prothrombin (PT) u l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR).

Ketoconazole

L-ghoti ta' ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4) fi stat fiss ma rrizultax f' zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment għal ambrisentan (ara sezzjoni 5.2).

L-effett ta' ambrisentan fuq trasportaturi xenobijotiċi

Ambrisentan m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq trasportaturi umani f'konċentrazzjonijiet rilevanti kliniċi, inkluż glikoproteina-P (Pgp), proteina ta' rezistenza għal kanċer tas-sider (BCRP), proteina 2 relatata mar-rezistenza għal aktar minn mediċina waħda (MRP2), pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), polipeptidi ta' trasport tal-anjoni organiċi (OATP1B1 u OATP1B3) u polipeptid ko-trasportatur ta' taurocholate dipendenti fuq is-sodium (NTCP).

Ambrisentan huwa substrat għall-effluss medjat minn Pgp.

Studji *in vitro* f'ċelluli tal-fwied fil-far u fil-bniedem urew li ambrisentan ma wassalx għall-espressjoni tal-proteina Pgp, BSEP jew MRP2.

L-għoti fi stat fiss ta' ambrisentan f'voluntiera b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin, substrat għal Pgp (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Trattament b'ambrisentan m'għandux jinbada f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, jekk riżultat ta' test tat-tqala qabel it-trattament ma jgix negattiv u jekk ma jintużax kontraċettiv affidabbli. Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqala kull xahar waqt trattament b'ambrisentan.

Tqala

Ambrisentan m'għandux jingħata fit-tqala (ara sezzjoni 4.3). Studji fl-annimali urew li ambrisentan huwa teratoġeniku. Ma hemmx esperjenza fil-bnedmin.

Nisa li jkunu fuq ambrisentan għandhom jingħataw parir fuq ir-riskju ta' ħsara lil fetu u jekk ikun hemm tqala għandu jinbada trattament ieħor (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3).

Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk ambrisentan jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-eskrezzjoni ta' ambrisentan fil-ħalib ma gietx studjata f'annimali. It-treddiġh huwa kontra-indikat f'pazjenti li jieħdu ambrisentan (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità fl-irġiel

L-iżvilupp ta' atrofiya fit-tubi tat-testikoli f'annimali maskili kien ikkollegat mal-għoti kroniku ta' ERAs inkluż ambrisentan (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm fl-istudju ARIES E ma nstabat l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimental ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-għadd tal-isperma, għoti kroniku ta' ambrisentan kien assoċjat ma' tibdil fil-markaturi tal-ispermatogenezi. Kienu osservati tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' inhibin-B fil-plażma u żjieda fil-konċentrazzjoni ta' FSH fil-plażma. L-effett fuq il-fertilità maskili tal-bniedem mhux magħruf iżda deterjorazzjoni tal-ispermatogenezi ma tistax tiġi eskluża. L-għoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji kliniċi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ambrisentan għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' ambrisentan (bħal pressjoni baxxa, sturdament, astenja, għeja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li jehtiegu ġudizzju u hila motorja jew konjittiva (ara sezzjoni 4.8) . Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jistgħu jiġu affettwati minn ambrisentan qabel isuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas- sigurtà

Edima periferali (37%) u uġiġh ta' ras (28 %) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, u edima periferali kellha tendenza li tkun aktar severa f'pazjenti ta' ≥ 65 sena fi studji kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu b'ambrisentan jinkludu anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) u epatotossiċità.

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina u fl-ematokrit (10%) ġew assoċjati ma' ERAs inkluż ambrisentan. Il-parti l-kbira ta' dan it-tnaqqis instab fl-ewwel 4 ġimġhat ta' trattament u ġeneralment wara dan il-perjodu l-emoglobina tistabbilixxi ruħha (see section 4.4).

Židiet fl-enzimi epatici (2%), ħsara epatika u epatite awtoimmuni (inkluż mard li jkun diġà preżenti jmur għall-aġħar) ġew osservati b'ambrisentan (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$, $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$), rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$) rari ħafna ($<1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Għal effetti avversi relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti d-doża aktar għolja ta' ambrisentan. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni(jiet) avversa(i)
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (e.ż. anġjoedima, raxx, ħakk)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras (inkluż uġiġh ta' ras mis-sinu, emigranja) ² , sturdament
Distrubi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra, indeboliment fil-vista

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Tinnite ³
	Mhux komuni	Telf ta' smigh f' daqqa ³
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna	Palpitazzjoni
	Komuni	Insufficjenza kardijaka ⁴
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Hmura fil-wicċ ⁵
	Komuni	Ipotensjoni, sinkope
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Qtugh ta' nifs ⁶ , Kongestjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (e.ż. naħali, tas-sinus) ⁷ , nażofaringite ⁷
	Komuni	Epistassi, rinite ⁷ , sinusite ⁷
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Tqalligh, dijarea, rimettar ⁵
	Komuni	Ugħigh addominali, stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fit-transaminases tal-fwied
	Mhux komuni	Hsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4))
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx ⁸
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Edima periferali, żamma ta' fluwidu, ugħigh/skonfort fis-sider ⁵ , għeja
	Komuni	Astenja

¹ Ara sezzjoni 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula'.

² Il-frekwenza ta' ugħigh ta' ras dehret aktar b' 10 mg ta' ambrisentan.

³ Każijiet kienu osservati biss f' studju kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafil.

⁴ Hafna mill-każijiet irrappurtati ta' insufficjenza kardijaku kienu assoċjati ma' żamma ta' fluwidu.

⁵ Il-frekwenzi kienu osservati f' studju kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafil. Kienet osservata incidenza aktar baxxa b' ambrisentan bhala monoterapija.

⁶ Każijiet ta' qtugh ta' nifs li jmur għall-aġħar b' etjologija mhux ċara ġew irrappurtati ftit wara l-bidu ta' terapija b' ambrisentan.

⁷ L-incidenza ta' kongestjoni fl-imnieher kienet relatata mad-doża waqt terapija b' ambrisentan.

⁸ Raxx jinkludi raxx bi hmura, raxx ġeneralizzat, raxx papulari u raxx bil-ħakk

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Nuqqas fl-emoglobina

Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li kellhom bżonn trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' nuqqas fl-emoglobina (anemija) dehret aktar b' 10 mg ta' ambrisentan. Matul l-istudji kliniċi ta' Fazi 3, fuq 12-il ġimgha, ikkontrollati bil-placebo, il-medja ta' koncentrazzjoni ta' emoglobina naqset għal pazjenti fil-gruppi ta' ambrisentan u ndunaw bihom kmieni mir-4 ġimgha (nuqqas b' 0.83 g/dL); il-medja ta' bdil mill-linja

bażi dehret li stabbiliet ruhha fuq it-8 ġimgħat ta' wara. Fil-gruppi ta' trattament ta' ambrisentan total ta' 17-il pazjent (6.5%) kellhom nuqqas fl-emoglobina ta' $\geq 15\%$ mil-linja bażi u li waqgħat taħt il-limitu l-aktar baxx tan-normal

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' ambrisentan f'pazjenti pedjatriki b'PAH b'etajiet minn 8 sa inqas minn 18- il sena ġiet evalwata f'41 pazjent li kienu ttrattati b'ambrisentan 2.5 mg jew 5 mg darba kuljum (grupp tad-doża baxxa) jew ambrisentan 2.5 mg jew 5 mg ittittrat għal 5 mg, 7.5 mg, jew 10 mg darba kuljum skont il-piż tal-ġisem (grupp tad-doża għolja) wahdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali PAH oħra għal 24 ġimgħa f'prova *open label* ta' Fażi 2b. Is-sigurtà ġiet evalwata aktar f'studju t'estensjoni fit-tul li għadu għaddej f'38 mill-41 suġġett. Ir-reazzjonijiet avversi osservati, li kienu ġġudikati li kienu relatati ma' ambrisentan, kienu konsistenti ma' dawk osservati f'studji kkontrollati f'pazjenti adulti, b'uġiġħ ta' ras (15%, 6/41 suġġett waqt l-24 ġimgħa tal-prova *open label* ta' Fażi 2b u 8%, 3/38 suġġett waqt l-istudju t'estensjoni fit-tul) u kongestjoni nażali (8%, 3/41 suġġett waqt l-24 ġimgħa tal-prova *open label* ta' Fażi 2b) isehħu b'mod l-aktar komuni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

F'voluntiera b'saħħithom, doži waħedhom ta' 50 u 100 mg (5 sa 10 darbiet id-doża massima rakkommandata) kienu assoċjati ma' uġiġħ ta' ras, fawra, sturdament dardir u sadda fl-immieħer.

Minħabba l-mod li jaħdem, doża eċċessiva ta' ambrisentan tista' tirriżulta fi pressjoni baxxa (ara sezzjoni 5.3). F'każ ta' pressjoni baxxa ħafna, jista' jkun hemm bżonn sapport kardjovaskulari attiv. Ma hemmx antidotu speċifiku disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jbaxxu l-pressjoni, mediċini oħra li jbaxxu l-pressjoni, Kodiċi ATC: C02KX02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ambrisentan huwa attiv meta jittieħed mill-ħalq, tal-klassi ta' aċidi propanoici u ERA selettiv għar-riċettur ta' endotelina A (ET_A). L-endotelina għandha rwol importanti fil-patofisjoloġija ta' PAH.

Ambrisentan huwa antagonist ET_A (bejn wieħed u iehor 4000-darba aktar selettiv għal ET_A meta mqabbel ma' ET_B). Ambrisentan jimblokka s-sottotip tar-riċettur ET_A, li jinstab l-aktar fuq ċelluli lixxi tal-muskolu vaskulari u ċelluli tal-muskolu tal-qalb. Dan iwaqqaf attivazzjoni medjata mill-endotelina tas-sistema tat-tieni messagġier li jwassal għal vażokonstrizzjoni u proliferazzjoni taċ-ċelluli lixxi tal-muskolu. Is-selettività ta' ambrisentan għal ET_A fuq ir-riċettur ET_B hija mistennija li żżomm il-produzzjoni ta' vażodilataturi bħal nitric oxide u prostacyclin li tiġi medjata minn ET_B.

Effikaċja klinika u sigurtà

Saru żewġ studji piviali (ARIES 1 u 2), ta' Fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, f'ħafna ċentri, *double blind* u *randomised*. ARIES 1 kien jinkludi 201 pazjenti u pparaguna ambrisentan 5 mg u 10 mg ma'

placebo. ARIES 2 kien jinkludi 192 pazjent u pparaguna ambrisentan 2.5 mg u 5 mg ma' placebo. Fiz-żewġ studji, ambrisentan ġie miżjud mal-mediċini ta' sapport/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici, ossiġnu u važodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAH jew PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAH-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi tal-Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew żieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata ohra għal PAH (e.ż. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamici f'dawn l-istudji.

L-*endpoint* primarju definit fl-istudji Fazi 3 kien titjib fil-kapaċità ta' eżerċizzju assessjata permezz ta' bidla mil-linja bażi f' mixxjet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimġha. Fiz-żewġ studji, it-trattament b'ambrisentan irriżulta f' titjib sinifikanti fis-6MWD għal kull doża ta' ambrisentan.

It-titjib aġġustat skont il-placebo fil-medja ta' 6MWD f' ġimġha 12 meta mqabbla mal-linja bażi kien ta' 30.6 m (95% CI: 2.9 sa 58.3; p=0.008) u 59.4 m (95% CI: minn 29.6 sa 89.3; p<0.001) għall-grupp ta' 5 mg, f' ARIES 1 u 2 rispettivament. It-titjib aġġustat skont il-placebo fil-medja ta' 6MWD f' ġimġha 12 f' pazjenti fil-grupp ta' 10 mg f' ARIES 1 kien ta' 51.4 m (95% CI: minn 26.6 sa 76.2; p<0.001).

Saret analiżi kombinata u speċifikata minn qabel ta' studji ta' Fazi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-placebo fil-medja ta' 6MWD kien ta' 44.6 m (95% CI: minn 24.3 sa 64.9; p<0.001) għad-doża ta' 5 mg, u 52.5 m (95% CI: minn 28.8 sa 76.2; p<0.001) għad-doża ta' 10 mg.

F' ARIES 2, ambrisentan (grupp tad-doża kombinata) dewwem sinifikament iż-żmien li PAH tmur għall-aġħar klinikament meta mqabbel ma' placebo (p<0.001), il-proporzjon ta' riskju wera tnaqqis ta' 80% (95% CI: minn 47% sa 92%). Il-miżura inkludiet mewt, trapjant tal-pulmun, dħul l-isptar minħabba PAH, septostomija tal-atrju, żieda ta' sustanzi tat-trattament ohra għall-PAH u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata żieda statistikament sinifikanti (3.41 ± 6.96) għal grupp tad-doża kombinata fl-iskala ta' funzjoni fiżika tal-Isthariġ tas-Saħħa SF 36 meta mqabbla ma' placebo (0.20 ± 8.14 ; p=0.005). Trattament b'ambrisentan wassal għal titjib statistikament sinifikanti fl-Indiċi tad-Dispnea Borg (BDI) f' ġimġha 12 (BDI aġġustat bil-placebo ta' -1.1 (95% CI: minn -1.8 sa -0.4; p=0.019; grupp tad-doża kombinata)).

Dejta fuq tul ta' żmien

Pazjenti irregistrati f' ARIES 1 u 2 kienu eliġibbli li jidhlu fi studju ta' estensjoni *open label* fuq tul ta' żmien ARIES E (n=383). L-esponiment medju kkombinat kien madwar 145 ± 80 ġimġhat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimġha. Ir-riżultati finali primarji ewlenin ta' dan l-istudju kienu l-inċidenza u s-severità ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' esponiment fit-tul għal ambrisentan inkluż LFTs tas-serum. Is-sejbiet tas-sigurtà osservati b'esponiment fit-tul għal ambrisentan f'dan l-istudju kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji ta' 12 -il ġimġha kkontrollati bil-placebo.

Il-probabilità ta' sopravivenza osservata għall-individwi li rċevew ambrisentan (grupp ta' doża kkombinata ta' ambrisentan) wara sena, sentejn u 3 snin kienet ta' 95%, 85% u 79% rispettivament.

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan ġie studjat f' 36 pazjent biex tkun evalwata l-inċidenza ta' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' *aminotransferase* fis-serum f' pazjenti li f' xi żmien qabel kienu waqqfu t-terapija ERA minħabba anormalitajiet ta' *aminotransferase*. Matul medja ta' 53 ġimġha ta' trattament b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti reġistrati ma kellu serum ALT >3xULN konfermat li kien jeħtieġ li t-trattament jitwaqqaf permanentement. Matul dan iż-żmien ħamsin filmija tal-pazjenti kienu żiedu ambrisentan minn 5 mg sa 10 mg.

L-inċidenza kumulattiva ta' anormalitajiet ta' *aminotransferase* fis-serum >3xULN fl-istudji kollha f' Fazi 2 u 3 (li jinkludu estensjonijiet *open label* rispettivi) kienu 17 minn 483 individwu matul medja ta' espożizzjoni ta' 79.5 ġimġha. Din hija rata ta' avveniment ta' 2.3 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent ta' espożizzjoni għal ambrisentan. Fl-istudju *open-label* ta' estensjoni fit-tul, ARIES E, ir-

riskju ta' sentejn għall-iżvilupp ta' elevazzjonijiet ta' aminotransferase fis-serum ta' >3xULN f'pazjenti trattati b'ambrisentan kien ta' 3.9 %.

Informazzjoni klinika oħra

Kien osservat titjib fil-parametri emodinamiċi f'pazjenti b'PAH wara 12-il-ġimgħa (n=29) fi studju Fażi 2 (AMB220). Trattament b'ambrisentan irriżulta f'żieda fil-medja tal-indiċi kardijaku, tnaqqis fil-medja tal-pressjoni tal-arterja tal-pulmun, u tnaqqis fil-medja ta' reżistenza vaskulari fil-pulmun.

Tnaqqis fil-pressjoni sistolika u dijastolika kien irrappurtat b'terapija ta' ambrisentan. Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo li damu 12-il-ġimgħa t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika mil-linja bażi sat-tmiem tat-trattament kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika ppersista sa 4 snin ta' trattament b'ambrisentan fl-istudju *open-label* fit-tul, ARIES E.

Ma kien hemm l-ebda effetti ta' valur kliniku fuq il-farmakokinetika ta' ambrisentan jew sildenafil waqt studju fuq interazzjonijiet bejn medicina u oħra f'voluntiera b'saħħithom u t-taħlita kienet ittollerata tajjeb. In-numru ta' pazjenti li rċevew ambrisentan u sildenafil flimkien f'ARIES E u AMB222 kien ta' 22 pazjent (5.7%) u 17-il pazjent (47 %) rispettivament. Ma kienx identifikat thassib ieħor fuq is-sigurtà f'dawn il-pazjenti.

Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettaq studju tar-riżultati, ta' Fażi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multicentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil waħdu, f'500 pazjent PAH li qatt ma ġew ittrattati qabel, randomizzati 2:1:1, rispettivament. L-ebda pazjent ma ngħata plaċebo waħdu. L-analiżi primarja kienet tal-grupp ta' kombinazzjoni kontra l-gruppi ta' monoterapija miġbura. Twettqu wkoll paraguni ta' appoġġ tal-grupp ta' terapija ta' kombinazzjoni meta mqabbel mal-gruppi ta' monoterapija individwali. Il-pazjenti b'anemija sinifikanti, żamma tal-fluwidi jew mard rari fir-retina kienu esklużi skont il-kriterji tal-investigaturi. Il-pazjenti b'valuri ALT u AST >2xULN fil-linja bażi kienu esklużi wkoll.

Fil-linja bażi, 96% tal-pazjenti qatt ma saritilhom qabel xi trattament speċifiku għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjożi sad-dhul fl-istudju kien ta' 22 jum. Il-pazjenti nbdew fuq ambrisentan 5 mg u tadalafil 20 mg, u kienu titrati sa 40 mg tadalafil fil-ġimgħa 4 u 10 mg ambrisentan fil-ġimgħa 8, sakemm ma kienx hemm kwistjonijiet ta' tollerabilità. It-tul medjan tat-trattament double-blind għat-terapija ta' kombinazzjoni kien ta' aktar minn 1.5 snin.

Il-punt ta' tmiem primarju kien iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' avveniment ta' insuffiċjenza klinika, iddefinit bħala:

- mewt, jew
- rikoveru l-isptar għall-PAH li tmur għall-aġġar,
- progressjoni tal-marda;
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfacenti.

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 54 sena (SD 15; medda ta' 18–75 sena). Id-WHO FC tal-pazjenti fil-linja bażi kienet FC II (31%) u FC III (69%). PAH idjopatika jew li tista' tintiret kienet l-etjoloġija l-aktar komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (56%), segwita minn PAH minhabba disturbi fit-tessut konnettiv (37%), PAH assoċjata ma' medicini u tossini (3%), mard kongenitali sempliċi korrett (2%), u HIV (2%). Il-pazjenti b'WHO FC II u III kellhom 6MWD medja fil-linja bażi ta' 353 metri.

Punti tat-tmiem tal-eżitu

It-trattament b'terapija kombinata rriżulta f'tnaqqis tar-riskju ta' 50% (proporzjon tal-periklu [HR] 0.502; 95% CI: 0.348 sa 0.724; p=0.0002) tal-punti ta' tmiem tal-insuffiċjenza klinika tal-komposti saż-żjara tal-valutazzjoni finali meta mqabbel mal-grupp miġbur ta' monoterapija [Figura 1 u Tabella 1]. L-effett tat-terapija kien immexxi minn tnaqqis ta' 63% f'rikoveri l-isptar fuq terapija kombinata, kien stabbilit fi stadju bikri u nżamm. L-effikaċja tat-terapija kombinata fuq il-punt ta' tmiem primarju kienet konsistenti fit-tqabbil għall-monoterapija individwali u fis-sottogruppi ta'

etajiet, oriġini etnika, reġjun ġeografiku, etjoloġija (IPAH /hPAH u PAH-CTD). L-effett kien sinifikanti kemm għall-pazjenti FC II kif ukoll dawk FC III.

Figura 1

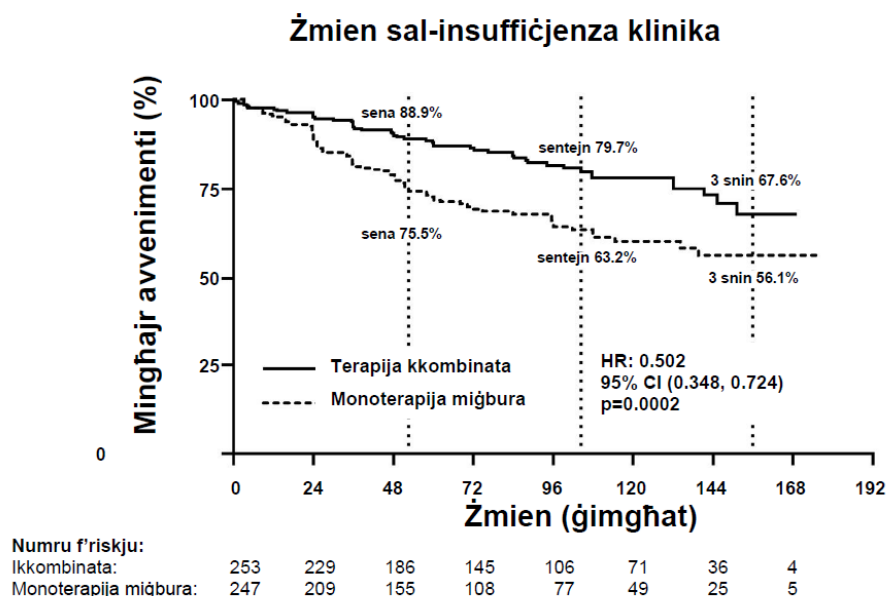


Tabella 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapija miġbura (N=247)	Monoterapija b'ambrisentan (N=126)	Monoterapija b'tadalafil (N=121)
Hin sal-ewwel avveniment ta' insuffiċjenza klinika (aġġudikat)				
Insuffiċjenza klinika, nru (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Proporzjon tal-periklu (95% CI)		0.502 (0.348, 0.724)	0.477 (0.314, 0.723)	0.528 (0.338, 0.827)
Valur p, Test log-rank		0.0002	0.0004	0.0045
Komponent bhala l-ewwel avveniment ta' insuffiċjenza klinika (aġġudikat)				
Mewt (kull kawża)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Rikoveru l-isptar għal PAH li tmur għall-agħar	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progressjoni tal-marda	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Żmien għall-ewwel rikoveru l-isptar għal PAH li tmur għall-agħar (aġġudikat)				
L-ewwel rikoveru l-isptar, nru (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Proporzjon tar-riskju (95%)		0.372	0.323	0.442

CI)				
Valur P, Test Log-rank		0.0002	<0.0001	0.0124

Punti ta' tmiem sekondarji

Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu ttestjati:

Tabella 2

Punti ta' Tmiem Sekondarji (Bidla mil-linja baži sal-ġimgħa 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapija miġbura	Differenza u Intervall ta' Kunfidenza	valur p
NT-proBNP (tnaqqis %)	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li jilhqur rispons kliniku sodisfaċenti fil-ġimgħa 24	39	29	Proporzjon ta' probabbiltà 1.56; 95% CI: 1.05, 2.32	p=0.026
6MWD (metri, bidla medjana)	49.0	23.8	22.75m; 95% CI: 12.00, 33.50	p<0.0001

Fibrozi idjopatika tal-pulmun

Twettaq studju fuq 492 pazjent (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) b' fibrozi idjopatika tal-pulmun (IPF), li 11% minnhom kellhom pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun (WHO grupp 3), iżda dan kien imwaqqaf kmieni meta kien determinat li r-risultat finali primarju tal-effikaċja ma setgħax jiġi sodisfatt (studju ARTEMIS-IPF). Disgħin avveniment (27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluż dħul l-isptar minhabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment (17%) fil-grupp tal-placebo. Ambrisentan għalhekk huwa kontra-indikat għall-pazjenti b'IPF bi jew minghajr pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju AMB112529

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' ambrisentan darba kuljum għal 24 ġimgħa ġew evalwati f' studju mhux ikkontrollat *open-label* f' 41 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 8 sa inqas minn 18 -il sena (medjan: 13 -il sena). L-etjoloġija ta' PAH kienet idjopatika (n=26; 63%), PAH kongenitali persistenti minkejja kirurġija ta' tiswija (n=11; 27%), sekondarja għal mard tat-tessut konnettiv (n=1; 2%), jew familjali (n=3; 7.3%). Fost il-11 -il suġġett b'mard kongenitali tal-qalb, 9 kellhom difetti settali ventrikulari, 2 kellhom difetti settali atrijali u 1 ductus miftuħ b'mod persistenti. Patients kienu fil-klassi funzjonali WHO II (n=32; 78%) jew klassi III (n=9; 22%) fil-bidu tat-trattament tal-istudju. Mad-dħul fl-istudju, il-pazjenti kienu ttrattati b'prodotti mediċinali PAH (l-aktar frekwenti PDE5i bħala monoterapija [n=18; 44%], terapiji bit-tehid flimkien ta' PDE5i u prostanoid [n=8; 20%]) jew prostanoid bħala monoterapija [n=1; 2%], u komplew bit-trattament tagħhom ta' PAH matul l-istudju. Il-pazjenti ġew mqassma f'żewġ gruppi ta' doži: ambrisentan darba kuljum 2.5 mg jew 5 mg (doża baxxa, n=21) u ambrisentan darba kuljum 2.5 mg jew 5 mg ittittrat għal 5 mg, 7.5 mg, jew 10 mg skont il-piż tal-ġisem (doża għolja, n=20). Total ta' 20 pazjent miż-żewġ gruppi ta' doži ġew ittittrati wara ġimagħtejn skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità; 37 pazjent temmew l-istudju; 4 pazjenti rtiraw mill-istudju.

Ma giet osservata ebda tendenza fid-doża fuq l-effett ta' ambrisentan fuq ir-riżultat prinċipali t'effikaċja ta' kapacià t'eżerċizzju (6MWD). Il-bidla medja mil-linja bażi f' ġimġha 24 f' 6MWD fil-gruppi ta' doži baxxi u għoljin b'miżura fil-linja bażi u fl-24 ġimġha kienet +55.14 m (95% CI: 4.32 sa 105.95) f' 18 -il pazjent u +26.25 m (95% CI: -4.59 to 57.09) f' 18 -il pazjent, rispettivament. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-24 ġimġha f' 6MWD għat-total tas-36 pazjent (iż-żewġ doži miġbura flimkien) kienet ta' +40.69 m (95% CI: 12.08 sa 69.31). Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' dawk osservati fl-adulti. F' ġimġha 24, 95% u 100% tal-pazjenti fil-gruppi ta' doži baxxi u għoljin, rispettivament, baqgħu stabbli (klassi funzjonali ma nbidlitx jew tjiebet). L-istima Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti għal PAH li tmur għall-aġħar (mewt [kwalunkwe kawża], trapjant tal-pulmun, jew dhul l-isptar minhabba PAH li tmur għall-aġħar jew deterjorament minhabba PAH) fl-24 ġimġha kienet ta' 86% u 85% fil-gruppi ta' doži baxxi u għoljin, rispettivament.

L-emodinamika giet ikkalkulata f' 5 pazjenti (grupp tad-doża l-baxxa). Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-indiċi kardijaka kienet ta' +0.94 L/min/m², it-tnaqqis medju fil-medja tal-pessjoni arterjali pulmonarja kien ta' -2.2 mmHg, u t-tnaqqis medju f' PVR kien ta' -277 dyn s/cm⁵ (-3.46 mmHg/L/min).

F' pazjenti pedjatriċi b' PAH li rċevew ambrisentan għal 24 ġimġha, it-tnaqqis medju ġeometriku mil-linja bażi f' NT-pro-BNP kien 31% fil-grupp bid-doża baxxa (2.5 u 5 mg) u 28% fil-grupp bid-doża għolja (5, 7.5, u 10 mg).

l-istudju AMB112588

Tagħrif dwar l-użu fit-tul ġie fornut minn 38 mill-41 pazjent li kienu ttrattati b' ambrisentan fl-istudju magħmul b' mod arbitrarju ta' 24 ġimġha. Iż-żmien medju ta' espożizzjoni għat-trattament b' ambrisentan kien ta' 3.4 ± 1.8 snin (sa 6.4 snin), b' 63% tal-pazjenti ttrattati għal mill-inqas 3 snin u 42% għal mill-inqas 4 snin. Fl-estensjoni *open label*, il-pazjenti setgħu jirċievu trattament addizzjonali għal PAH skont il-ħtieġa. Il-parti l-kbira tal-pazjenti kienu ddiġanjostikati b' PAH idjopatika jew ereditarja (68%). B' mod ġenerali, 46% tal-pazjenti baqgħu fil-klassi funzjonali II tad-WHO. Stimmi Kaplan-Meier ta' sopravivenza kienu 94.42% u 90.64% fit-3 u r-4 sena minn meta nbeda t-trattament, rispettivament. Bl-istess kejl ta' żmien, 77.09% u 73.24% tal-pazjenti ma kellhomx PAH li marret għall-aġħar, fejn li tmur għall-aġħar kien definit bħala mewt (kwalunkwe kawża), tqegħida fuq lista għal trapjant tal-pulmun jew settostomija atrijali, jew deterjorament tal-PAH li twassal għal dhul l-isptar, tibdil fid-doża ta' ambrisentan, żieda ta' jew bidla fid-doża ta' sustanza terapewtika eżistenti mmirati għal PAH, żieda fil-klassi Funzjonali tad-WHO; tnaqqis fis-6MWD jew sinjali/sintomi ta' insuffiċjenza fuq in-naħa tal-lemin tal-qalb.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ambrisentan jiġi assorbit malajr fil-bniedem. Wara li jkun ittieħed mill-ħalq, konċentrazzjonijiet massimi ta' ambrisentan fil-plażma (C_{max}) jintlaħqu tipikament madwar 1.5 sigħat wara t-teħid tad-doża kemm waqt sawma u kemm le. C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma (AUC) u ż-żmien jiżdiedu proporzjonament skont id-doża tul il-medda tad-doża terapewtika. Stat fiss ġeneralment jinkiseb wara 4 ijiem ta' dożaġġ ripetut.

Studju dwar effetti mill-ikel li jinvolvi għoti ta' ambrisentan lil voluntieri b' saħħithom waqt sawma u fuq ikla b' hafna xaħam wera li C_{max} naqas bi 12% waqt li l-AUC baqa' ma nbidilx. Dan it-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet massimi m'għandux sinifikanza klinika, u għalhekk ambrisentan jista' jittieħed kemm mal-ikel u kemm le.

Distribuzzjoni

Ambrisentan jintrabat hafna mal-proteini tal-plażma. L-irbit mal-proteini fil-plażma *in vitro* ta' ambrisentan kien, bħala medja, 98.8% u indipendenti minn konċentrazzjoni tul il-medda ta' 0.2 - 20 mikrogrammi/ml. Ambrisentan jintrabat primarjament mal-albumina (96.5%) u f'it anqas minn hekk mal-glikoproteina α_1 -acid.

Id-distribuzzjoni ta' ambrisentan f'kambrisehomor tad-demm hi baxxa, b' medja proporzjonali demm:plazma ta' 0.57 u 0.61 fi rġielu nisa rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Ambrisentan hu ERA mhux sulphonamide (propanoic acid).

Ambrisentan jiġi glukuronidat permezz ta' hafna isoenżimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S u UGT1A3S) biex jiffirma ambrisentan glucuronide (13%). Ambrisentan jgħaddi wkoll minn metabolizmu ossidattiv prinċipalment b'CYP3A4 u f'it inqas minn hekk b'CYP3A5 u CYP2C19 biex jiffirma 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) li jkompli jiġi glukurodinat għal 4-hydroxymethyl ambrisentan glucuronide (5%). L-affinità tal-irbit ta' 4-hydroxymethyl ambrisentan għar-riċettur tal-endotelina fil-bniedem hi 65 darba inqas minn ambrisentan. Għaldaqstant f'konċentrazzjonijiet osservati fil-plazma (madwar 4% relatati ma' ambrisentan mhux mibdul), 4-hydroxymethyl ambrisentan mhux mistenni li jikkontribwixxi għal attività farmakoloġika ta' ambrisentan.

Dejta *in vitro* tindika li ambrisentan fi 300 µM irriżulta f'inqas minn inibizzjoni ta' 50 % ta' UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (sa 30%) jew ta' enzimi ta' P450 ta' cytochrome 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 (sa 25%). *In vitro*, ambrisentan ma għandu ebda effett inibitorju fuq it-trasportaturi umani f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, inkluż Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u NTCP. Barra minn hekk, ambrisentan ma wassalx għall-espressjoni tal-proteini MRP2, Pgp jew BSEP f'epatociti tal-firien. Meqjusa flimkien, id-data *in vitro* tissuġġerixxi li ambrisentan f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (C_{max} fil-plasma sa 3.2 µM) mhuwiex mistenni li jkollu effett fuq UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 jew enzimi ta' cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 jew trasport permezz ta' BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, jew NTCP.

L-effetti ta' ambrisentan fi stat fiss (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' doża waħda ta' warfarin (25 mg) kif imkejla b'PT u INR ġew investigati fuq 20 voluntier b'saħħtu. Ambrisentan ma kellu l-ebda effetti ta' rilevanza klinika fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' warfarin. Bl-istess mod, l-għoti flimkien ma' warfarin m'affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effett ta' dożagġ ta' 7 ijiem ta' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ambrisentan, u l-effetti ta' dożagġ ta' 7 ijiem ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' sildenafil ġew investigati f'19-il voluntier b'saħħtu. Bl-eċċezzjoni ta' zieda ta' 13% ta' C_{max} ta' sildenafil wara li ngħata flimkien ma' ambrisentan, ma kien hemm ebda tibdiliet oħra fil-parametri farmakokinetiċi ta' sildenafil, N-desmethyl-sildenafil u ambrisentan. Din iż-żieda żgħira ta' C_{max} f'sildenafil m'hijiex meqjusa ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' ambrisentan meta jingħata fi stat fiss (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' tadalafil, u l-effetti ta' tadalafil fi stat fiss (40 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ambrisentan ġew studjati fi 23 voluntier b'saħħtu. Ambrisentan ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' tadalafil. Bl-istess mod, l-għoti flimkien ma' tadalafil ma affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' doži ripetuti ta' ketoconazole (400 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 10 mg ta' ambrisentan ġew investigati fuq 16 voluntieri b'saħħithom. Esponimenti għal ambrisentan kif imkejjet fl-AUC_(0-inf) u C_{max} ġew miżjuda b'35% u 20% rispettivament. Din il-bidla fl-esponiment mhux probabbli li għandha xi rilevanza klinika u għalhekk ambrisentan jista' jingħata flimkien ma' ketoconazole.

L-effetti ta' doži ripetuti ta' cyclosporine A (100 - 150 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum), u l-effetti ta' doži ripetuti ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetiċi ta' cyclosporine A (100 - 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is-C_{max} u AUC(0-t) ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121% rispettivament) fil-preżenza ta' doži multipli ta' cyclosporine A. Fuq bażi ta' dan il-bdil, meta mogħti flimkien ma'

cyclosporine A, id-doża ta' ambrisentan f' pazjenti adulti jew pazjenti pedjatriċi b'piż ≥ 50 kg għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum, għal pazjenti pedjatriċi ≥ 20 sa < 50 kg id-doża għandha tkun limitata għal 2.5 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' cyclosporine A, u ma hemm l-ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

L-effetti ta' dożaġġ akut u ripetut ta' rifampicin (600 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) ġew studjati f' voluntiera b'saħħithom. Wara doži inizjali ta' rifampicin, kienet osservata żieda temporanja fl-AUC ta' ambrisentan (AUC_{0-T}) (121% u 116% wara l-ewwel u t-tieni doża ta' rifampicin, rispettivament, probabbilment minħabba inibizzjoni ta' OATP minħabba rifampicin. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' ambrisentan sa ġurnata 8, wara it-teħid ta' aktar minn doża waħda ta' rifampicin. Pazjenti fuq trattament b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta jinbeda trattament b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-effetti ta' doži ripetuti ta' ambrisentan (10 mg) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin ġew studjati fuq 15-il voluntier b'saħħtu. Doži ripetuti ta' ambrisentan wasslu għal żidiet żgħar fl- AUC_{0-last} ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u żieda ta' 29% ta' digoxin C_{max} . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' doži ripetuti ta' ambrisentan ma kinitx meqjusa ta' rilevanza klinika, u ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' dożaġġ ta' 12-il ġurnata b'ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' kontraċettiv orali li fih ethinyl estradiol (35 μ g) u norethindrone (1 mg) ġew studjati f' voluntiera b'saħħithom nisa. Kien hemm tnaqqis zgħir fis- C_{max} u $AUC_{(0,AU)}$ għal ethinyl estradiol (8% u 4% rispettivament), u żieda żgħira għal norethindrone (13% u 14%, rispettivament). Dan it-tibdil fl-espożizzjoni ta' ethinyl estradiol u norethindrone kien wieħed żgħir u għalhekk probabbilment mhux ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Ambrisentan u l-metaboliti tiegħu jitneħhew primarjament fil-bili wara l-metaboliżmu fil-fwied u/jew barra mill-fwied. Madwar 22% tad-doża li tingħata tispicċa fl-awrina wara t-teħid mill-ħalq filwaqt li 3.3% ikun ambrisentan mhux mibdul. Il-half life tal-eliminazzjoni mill-plażma fil-bniedem tvarja minn 13.6 sa 16.5 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni adulta (sess, età)

Fuq bażi tar-riżultati minn analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'PAH, il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma ġietx influwenzata sostanzjalment mis-sess jew mill-età (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

It-tagħrif farmakokinetiku disponibbli huwa limitat fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-farmakokinetika ġiet studjata f' suġġetti pedjatriċi ta' 8 sa inqas minn 18 -il sena t'età f' studju kliniku wieħed (AMB112529).

Il-farmakokinetika ta' ambrisentan wara t-teħid mill-ħalq f' suġġetti ta' 8 sa inqas minn 18 -il sena t'età b'PAH kienet fil-parti l-kbira konsistenti mal-farmakokinetika fl-adulti wara li tikkalkula għall-piż tal-ġisem. Espożizzjonijiet pedjatriċi fl-istat fiss bbażati fuq mudell (AUC_{ss}) għad-doži l-baxxi u d-doži għoljin għall-gruppi kollha ta' piż tal-ġisem kienu ġewwa l-5 u l-95 persentajl tal-espożizzjoni adulta storika fid-doża l-baxxa (5 mg) jew d-doża għolja (10 mg), rispettivament.

Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jgħaddix minn proċess ta' metaboliżmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tneħħija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija tal-kreatinina instabet li kienet *covariate* statistikament sinifikanti li taffettwa it-tneħħija mill-ħalq ta' ambrisentan. Id-daqs

tat-tnaqqis tal-eliminazzjoni mill-ħalq hu ta' daqs modest (20-40% f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u għalhekk mhux probabbli li jkollu xi rilevanza klinika. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara s-sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Billi ambrisentan jiġi mmetabolizzat primarjament b'glukoronidazzjoni u ossidazzjoni u wara jiġi eliminat fil-bili, u għalhekk l-indeboliment tal-fwied jista' jżid l-espożizzjoni (C_{max} u l-AUC) ta' ambrisentan. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija mill-ħalq instabet li kienet anqas bħala funzjoni ta' livelli dejjem jżiedu ta' bilirubin. Madankollu, l-effett ta' bilirubin kien ta' kobor modest (meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'bilirubin ta' 0.6 mg/dl, pazjent b'bilirubin għoli ta' 4.5 mg/dl kien ikollu tneħħija ta' madwar 30% inqas ta' ambrisentan). Il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma' gietx studjata f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi). Għalhekk ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'*aminotransferases* klinikament u b'mod sinifikanti għolja fil-fwied ($>3 \times \text{ULN}$) (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

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

Minhabba effett farmakologiku primarju ta' klassi, doża waħda għolja ta' ambrisentan (i.e. doża eċċessiva) tista' tbaxxi l-pressjoni arterjali u jkollha l-potenzjal li tikkawża pressjoni baxxa u sintomi relatati ma' vażodilatazzjoni.

Ambrisentan ma' weriex li hu inibitur tat-trasport tal-aċidu tal-bili jew li jagħmel xi tossiċità epatika fid-dieher.

Waqt għoti kroniku ġew osservati infjammazzjoni u tibdil fl-epitelju tal-ħofra fl-innieher fi grieden u firien f'esponimenti aktar baxxi mill-livelli terapewtiċi fil-bnedmin. Fil-klieb, ġew osservati risponsi infjammatorji minimi wara tehid kroniku ta' doża għolja ta' ambrisentan f'esponimenti ta' aktar minn 20 darba osservati fil-pazjenti.

Ġiet osservata iperplasja fl-għadam spirali etmojde tal-innieher fil-ħofra tal-innieher ta' firien ittrattati b'ambrisentan, b'livelli ta' esponiment 3-darbiet aktar mill-AUC kliniku. Ma' gietx osservata iperplasja tal-għadma tal-innieher b'ambrisentan fi grieden jew klieb. Fil-far, iperplasja tal-għadma spirali tal-innieher hija rispons magħruf għal infjammazzjoni tal-innieher ibbażat fuq esperjenza b'sustanzi oħra.

Ambrisentan kien klastoġeniku meta ttestjat *in vitro* f'koncentrazzjonijiet għoljin f'koncentrazzjonijiet għoljin f'ċelluli mammali. Ma' kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti mutaġeniċi jew ġenotossiċi ta' ambrisentan f'batterja jew f'żewġ studji *in vivo* fil-grieden u l-firien.

Ma' kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fi studji orali ta' sentejn f'firien u grieden. Bl-ogħla doża biss kien hemm zieda żgħira ta' fibroadenoma fis-sider, tumor beninn, fil-firien irġiel. L-esponiment sistemiku għal ambrisentan fil-firien irġiel b'din id-doża (ibbażat fuq l-AUC fi stat fiss) kien ta' 6 darbiet dak miksub bid-doża klinika ta' 10 mg/kuljum.

Ġiet osservata atrofiya tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossiċità u fertilità fil-firien u grieden maskili mingħajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma' setgħux jittreġġu lura għal kollox waqt il-perjodu mingħajr dożaġġ evalwat. Madankollu ma' kinux osservati bdil fit-testikoli fi studji fi klieb sa tul ta' 39 ġimgha b'esponiment ta' 35 darba dak osservat fil-bniedem ibbażat fuq AUC. Fil-firien irġiel, ambrisentan ma' kellu l-ebda effetti fuq il-motilità tal-isperma f'kull doża ttestjata (sa 300 mg/kg/jum). Tnaqqis żgħir ($<10\%$) fil-perċentwal ta' spermji normali mill-punt morfoloġiku ġie nnutat b'doża ta' 300 mg/kg/jum iżda mhux b'doża ta' 100 mg/kg/jum (>9 darbiet l-esponiment kliniku ta' 10 mg/jum). Mhux magħruf l-effett ta' ambrisentan fuq il-fertilità tal-uman maskil.

Ambrisentan intwera li huwa teratoġeniku f'firien u fniek. Ġew osservati abnormalitajiet fix-xedaq ta' isfel, l-ilsien u/jew is-saqaf tal-ħalq fid-doži kollha ttestjati. Barra minn hekk, l-istudju fuq il-firien wera inċidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali,

anormalitajiet fit-tirojde u t-timu, ossifikazzjoni tal-għadma bażifenojde, u l-okkorrenza tal-arterja umbilicali misjuba fuq ix-xellug tal-borża tal-awrina minflok fuq il-lemin. Teratoġenicità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

L-ġhoti ta' ambrisentan lil firien nisa mill-aħħar tat-tqala sa kemm jibdew ireddgħu ikkaġuna diversi effetti mhux mixtieqa fuq l-imġieba materna, tnaqqis fin-numru ta' żgħar li baqgħu hajjin u kkawża indeboliment tal-kapaċità riproduttiva fil-frieħ (bl-osservazzjoni ta' testikoli żgħar f' nekroskopija), b'esponiment ta' 3-darbiet aktar mill-AUC bl-akbar doża rakkomandata għall-bniedem.

F'firien żgħar li nġataw ambrisentan mill-ħalq darba kuljum waqt jum 7 sa 26, 36 jew 62 ta' wara t-twelid (li jikkorrispondu minn trabi tat-twelid sa tard fl-adolessenza fil-bnedmin), seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfologiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati ħsejjes mat-teħid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew fl-livelli ta' AUC li kienu 1.8 sa 7 darbiet oġhla mill-espożizzjoni pedjatrika fil-bniedem b' 10 mg. F'studju ieħor, meta ġew ittrattati firien t'età ta' 5 ġimghat (li tikkorrispondu għal bejn wieħed u ieħor età ta' 8 snin fil-bniedem), ġie osservat biss tnaqqis fil-piż tal-moħħ b' doża għolja ħafna u fl-irġiel biss. Tagħrif disponibbli li mhuwiex kliniku ma jippermettix interpretazzjoni tar-rilevanza klinika ta' din is-sejba f' t'fal iżgħar minn 8 snin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Lecithin (sojja) (E322)

Volibris 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita

Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Lecithin (sojja) (E322)
Allura red AC aluminium lake (E129)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn

Volibris 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken bojod, opaki magħmula mill-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) li jingħalqu b'għeluq tal-polypropylene rezistenti għall-ftuħ mit-tfal b'liner ta' sigill msaħħan bl-induzzjoni b'wiċċ tal-polyethylene.

Il-fliexken fihom 30 pillola miksija b'rita.

Volibris 5 mg u 10 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/PVDC/fojl tal-aluminjum.

Daqs tal-pakkett b'folji ta' doża waħda ta' 10x1 jew 30x1 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

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L- Irlanda

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

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' April 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Volibris f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorita' Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Volibris, il-pazjenti kollha li mistennija jużaw Volibris jingħatalhom il-materjal edukattiv li ġej:

- Card biex tfakkar lill-pazjent

Card biex tfakkar lill-pazjent għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Li Volibris huwa teratoġeniku fl-animali;
- Li n-nisa tqal m'għandhomx jieħdu Volibris;
- Li nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv;
- Il-ħtieġa għal testijiet tat-tqala kull xahar;
- Il-ħtieġa għal monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied minhabba li Volibris jista' jikkawża ħsara fil-fwied.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita
ambrisentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' ambrisentan

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, lecithin (sojja) (E322). Ara il-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

EU/1/08/451/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

volibris 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita
ambrisentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' ambrisentan

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, lecithin (sojja) (E322). Ara il-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

EU/1/08/451/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita
ambrisentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, lecithin (sojja) (E322) u allura red AC aluminium lake (E129). Ara il-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

10x1 pilloli miksija b'rita.
30x1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

EU/1/08/451/001 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/08/451/002 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

volibris 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Volibris 5 mg pilloli
ambrisentan

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita
ambrisentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, lecithin (sojja) (E322) u allura red AC aluminium lake (E129). Ara il-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

10x1 pilloli miksija b'rita.
30x1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L- Irlanda

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

EU/1/08/451/003 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/08/451/004 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

volibris 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Volibris 10 mg pilloli
ambrisentan

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Volibris 2.5 mg pilloli miksija b'rita

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Volibris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Volibris
3. Kif għandek tiehu Volibris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Volibris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Volibris u għalxiex jintuża

Volibris fih is-sustanza attiva ambrisentan. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha mediċini oħra li jbaxxu l-pressjoni (jintuża biex jittratta pressjoni għolja).

Huwa jintuża biex jittratta pazjenti b'ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) fl-adulti, fl-adolessenti u fit-tfal mill-età ta' 8 snin u 'l fuq. PAH hija pressjoni għolja tad-demw fl-arterji tad-demw (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demw mill-qalb għall-pulmun. F'nies li jbatu minn PAH dawn l-arterji dejjem jidjiegħu, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demw minnhom. Dan iġieghel lin-nies iħossuhom għajjiena, storduti u b'nifishom maqtuġħ.

Volibris iwessa' l-arterji tal-pulmun u jagħmilha aktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demw minnhom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demw u jtaffi s-sintomi.

Volibris jista' jintuża wkoll flimkien ma' mediċini oħrajn biex tiġi ttrattata PAH.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Volibris

Tihux Volibris:

- jekk inti **allergiku** għal ambrisentan, sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- **jekk inti tqila**, jekk qed **tippjana biex toħroġ tqila**, jew jekk inti **tista' toħroġ tqila** għaliex m'intix qegħda tuża kontroll tat-twelid ta' min joqgħod fuqu (kontraċezzjoni). Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taht 'Tqala'
- jekk qed **tredda**. Aqra l-informazzjoni taht 'Treddiġħ'
- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellew lit-tabib tiegħek biex jiddeċiedi jekk din il-mediċina hijiex tajba għalik
- jekk għandek **ċikatriċi tal-pulmun**, li l-kawża tagħhom mhux magħrufa (*fibrozi idjopatika tal-pulmun*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demem)
- jekk għandek nefha fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn ikkawżata minn fluwidu (*edima periferali*)
- jekk għandek mard tal-pulmun fejn il-vini fil-pulmuni huma imblokkati (*marda veno-okklussiva tal-pulmun*).

→ **It-tabib tiegħek** se jiddeċiedi jekk Volibris huwiex tajjeb għalik.

Ikollok bżonn testijiet tad-demem regolari

Qabel ma tibda tiehu Volibris, u regolarment waqt li tkun qed tiehdu, it-tabib jehodlok it-testijiet tad-demem biex jiċċekkja:

- jekk għandekx anemija
- jekk il-fwied tiegħek hux qiegħed jahdem sew.

→ Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet regolari tad-demem sakemm iddum tiehu Volibris.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qiegħed jahdem sew jinkludu:

- nuqqas ta' aptit
- tħossok imdardar (*tqalligh*)
- tirremetti (*rimettar*)
- temperatura għolja (*deni*)
- ugiġh fl-istonku tiegħek (*addome*)
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew l-abjad ta' għajnejk (*suffejra*)
- awrina ta' kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali:

→ **Ghid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal b'età inqas minn 8 snin peress li s-sigurtà u l-effettività mhux magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Volibris

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Jekk tibda tiehu **cyclosporine A** (medicina li tintuża wara trajpjant jew biex tittratta l-psorjasi), it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' Volibris.

Jekk qed tiehu **rifampicin** (antibijotiku użat biex jittratta infezzjonijiet serji) it-tabib tiegħek se jissorveljak meta tibda tiehu Volibris għall-ewwel darba.

Jekk qed tiehu mediċini ohra wżati għat-trattament ta' PAH (eż. iloprost, epoprostenol, sildenafil) it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak.

→ **Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Tqala

Volibris jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwielta li l-konċepiment tagħhom ikun sar qabel waqt jew ftit wara t-trattament.

→ **Jekk hu possibbli li tista' tohroġ tqila, uża tip ta' kontroll tat-twelid ta' min joqghod fuqu** (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiehu Volibris. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

→ **Tihux Volibris jekk inti tqila jew qed tippjana biex tohroġ tqila.**

→ **Jekk tohroġ tqila jew tahseb li tista' tkun tqila** waqt li qed tiehu Volibris, **ara lit-tabib tiegħek mill-ewwel.**

Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila it-tabib tiegħek jistaqsik biex tagħmel test tat-tqala qabel ma tibda' tiehu Volibris u regolarment waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Treddigh

Mhuwix maghruf jekk is-sustanza attiva ta' Volibris tistax tgħaddi fil-ħalib tas-sider.

→ **Treddax waqt li tkun qed tiehu Volibris.** Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Fertilità

Jekk inti raġel li qed tiehu Volibris, huwa possibbli li din il-medicina tbaxxilek l-għadd tal-isperma tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet jew thassib dwar dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Volibris jista' jikkawża effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, sturdament, għeja (ara sezzjoni 4), li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Is-sintomi tal-marda tiegħek ukoll jistgħu inaqqas il-kapaċità li ssuq jew tuża magni.

→ **Issuqx u tużax magni jekk thossok mhux f'sikktek.**

Volibris fih lactose

Il-pilloli ta' Volibris fihom ammonti żgħar ta' zokkor li jissejjaħ lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor:

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott medicinali.

Volibris fih lecithin derivat mis-sojja

Jekk inti allergiku għas-sojja, tużax din il-medicina (ara sezzjoni 2 'Tihux Volibris').

Il-pilloli 5 mg u 10 mg ta' Volibris fihom sustanza li tagħti l-kulur li tissejjaħ allura red AC aluminium lake (E129)

Din tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi (ara sezzjoni 4).

Volibris fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Volibris

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Volibris

Adulti

Id-doża tas-soltu ta' Volibris hija pillola waħda ta' 5 mg, darba kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża tiegħek għal 10 mg darba kuljum.

Jekk tiehu cyclosporine A, tihux aktar minn pillola ta' 5 mg ta' Volibris darba kuljum.

Adolexxenti u tfal mill-età ta' 8 snin sa inqas minn 18 -il sena

Id-doża tas-soltu tal-bidu ta' Volibris	
Piż ta' 35 kg jew iżjed	Pillola waħda ta' 5 mg , darba kuljum
Piż ta' mill-inqas 20 kg, u inqas minn 35 kg	Pillola waħda ta' 2.5 mg , darba kuljum

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża tiegħek. Huwa importanti li t-tfal jattendu b'mod regolari għall-appuntamenti mat-tabib, peress li d-doża tagħhom ikollha bżonn tiġi aġġustata hekk kif ikunu qed jikbru jew iżidu l-piż.

Jekk tittiehed flimkien ma' cyclosporin A, id-doża ta' Volibris għall-adolexxenti u t-tfal li jiżnu inqas minn 50 kg se tkun limitata għal 2.5 mg darba kuljum, jew 5 mg darba kuljum jekk jiżnu 50 kg jew iżjed.

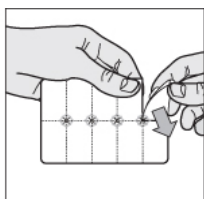
Kif għandek tieħu Volibris

L-aħjar li tieħu l-pillola tiegħek fl-istess hin kuljum. Ibla' l-pillola sħiħa ma' tazza ilma, taqsamx, tfarrakx u tomgħodx il-pillola. Tista' tieħu Volibris mal-ikel jew fuq stonku vojta.

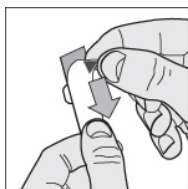
Kif tohroġ pillola minn pakkett ta' folji (il-pilloli ta' 5 mg u 10 mg biss)

Dawn il-pilloli jiġu f'pakkett speċjali biex ma jhallux lit-tfal inehħuhom.

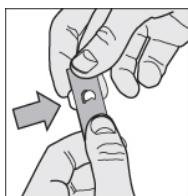
1. Aqta' pillola waħda: ċarrat matul il-linja mtaqqba biex taqta' "borża żgħira" waħda mill-istrixxa.



2. Qaxxar il-kisja ta' barra: ibda min-naħa tal-kantuniera kkulurita, erfa' u qaxxar fuq il-borża żgħira.



3. Imbotta l-pillola 'l barra: imbotta bil-mod tarf wieħed tal-pillola mill-kisja tal-fojl.



Il-pilloli ta' Volibris 2.5 mg jiġu fornuti go flixxun, mhux pakkett bil-fojl.

Jekk tieħu Volibris aktar milli suppost

Jekk tieħu pilloli żejda huwa aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji, bħal uġigh ta' ras, fwawar, sturdament, tqalligh (thossok se tirremetti), jew pressjoni baxxa li tista' tikkawża sturdament:

→**Staqsij lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir** jekk tieħu aktar pilloli milli preskritt.

Jekk tinsa tiehu Volibris

Jekk tinsa tiehu doża ta' Volibris, hu l-pillola mill-ewwel kif tiftakar, u mbagħad kompli bħal qabel.

Tihux doża doppja fl-istess hin biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Volibris

Volibris huwa trattament li jkollok bżonn tibqa' tiehu biex tikkontrolla l-PAH tiegħek.

→ **Tieqafx tiehu Volibris sakemm ma tkunx iddeċidejt dan mat-tabib tiegħek.**

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn:

Reazzjonijiet allergiċi

Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Għandek mnejn tinnota:

- raxx jew ħakk u nefha (normalment fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn), li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla'

Nefha (edima), speċjalment tal-għekiesi u s-saqajn

Dan huwa effett sekondarju komuni ħafna li jista' jaffettwa **aktar minn 1 minn kull 10** persuni

Insuffiċjenza tal-qalb

Din isseħħ minħabba li l-qalb ma tkunx qed tippompja biżżejjed demm. Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Is-sintomi jinkludu:

- qtugħ ta' nifs
- għeja estrema
- nefha fl-għekiesi u r-riġlejn.

Għadd imnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija)

Dan huwa effett sekondarju komuni ħafna li jista' jaffettwa **aktar minn 1 minn kull 10** persuni. Kultant din teħtieġ trasfużjoni tad-dem. Is-sintomi jinkludu:

- għeja u dgħjufija
- qtugħ ta' nifs
- tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali..

Pressjoni baxxa (ipotensjoni)

Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Is-sintomi jinkludu:

- sturdament ħafif.

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ikollhom dawn l-effetti jew jekk dawn isseħħu f'daqqa wara li jittiehed Volibris.

Huwa importanti li tagħmel testijiet tad-dem regolari, biex tiċċekkja għal anemija u li l-fwied tiegħek qed jaħdem kif suppost. **Kun żgħur li tkun qrajt ukoll l-informazzjoni f'sezzjoni 2** taht 'Ikollok bżonn testijiet tad-dem regolari' u 'Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qiegħed jaħdem sew'.

Effetti sekondarji ohra

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġh ta' ras
- sturdament
- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- qtuġh ta' nifs li jmur għall-agħar ftit wara li jinbeda Volibris
- imnieher imblukkat jew flissjoni, kongestjoni jew uġiġh fis-sinuses
- thossok ma tiflaħx (tqalligħ)
- dijarea
- thossok għajjen

Flimkien ma' tadalaflil (medicina ohra tal-PAH)

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

- fwawar (ħmura tal-ġilda)
- thossok ma tiflaħx (*rimettar*)
- uġiġh/skonfort fl-addome

Komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni)

- vista mċajpra jew tibdil ieħor fil-vista
- ħass ħażin
- riżultati tat-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġh fl-istonku tiegħek (*addome*)
- uġiġh jew dwejjaq fis-sider
- fawra (ħmura fil-ġilda)
- tkun ma tiflaħx (*rimettar*)
- thossok debboli
- fsada mill-imnieher
- raxx

Flimkien ma' tadalaflil

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq, (ħlief riżultati tat-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied mhux normali):

- tisfir fil-widnejn (*tinnitus*)

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- ħsara fil-fwied
- infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mid-difiżi tal-ġisem innifsu (*epatite awtoimmuni*).

Flimkien ma' tadalaflil

- telf f'daqqa tas-smiġh.

Effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolessenti

Dawn huma mistennija li jkunu simili għal daww mniżżla hawn fuq għall-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier 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 Volibris

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara JIS.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Volibris

Is-sustanza attiva hija ambrisentan.

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg, 5 jew 10 mg ambrisentan.

Għall-pilloli ta' 2.5 mg:

Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide (E171), macrogol u lecithin (sojja) (E322).

Għall-pilloli ta' 5 mg jew 10 mg:

Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, talc (E553b), titanium dioxide (E171), macrogol, lecithin (sojja) (E322) u allura red AC aluminium lake (E129).

Kif jidher Volibris u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksija b'rita ta' Volibris 2.5 mg (pillola) hija pillola ta' 7 mm, ta' lewn abjad, tonda, u konvessa b"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u 'K11' fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola miksija b'rita ta' Volibris 5 mg (pillola) hija pillola ta' 6.6 mm, ta' lewn roża ċar, kwadra, u konvessa b"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u 'K2C' fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola miksija b'rita ta' Volibris 10 mg (pillola) hija pillola ta' 9.8 mm x 4.9 mm, ta' lewn roża skur, ovali, u konvessa b"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u 'KE3' fuq in-naħa l-oħra.

Volibris issibu bħala pilloli miksija b'rita ta' 2.5 mg fi fliexken. Kull fliexkun fih 30 pillola.

Volibris issibu bħala pilloli ta' 5 mg u 10 mg f'pakketti ta' folji b'doża waħda ta' 10x1 jew 30x1 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

L-Irlanda

Manifattur

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll *links* għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.