

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Volibris 5 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha madwar 95 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 madwar 90 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 5 mg pilloli miksija b'rita
Pillola miksija b'rita, roża ċar, kwadra, konvessa, b'"GS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "K2C" fuq in-naħa l-oħra.

Volibris 10 mg pilloli miksija b'rita
Pillola miksija b'rita, roża skur, ovali, konvessa, 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.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Pożoloġija

Monoterapija ta' Ambrisentan

Volibris għandu jibda jittiehed mill-halq f' doża ta' 5 mg darba kuljum u din tista' tizdied 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 nbdew b' 5 mg ambrisentan u b' 20 mg tadalafil. Skont it-tollerabilità, id-doża ta' tadalafil żdiedet għal 40 mg wara 4 ġimgħat u id-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-aġġar.

Meta tingħata flimkien ma' cylosporine 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).

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 tizdied għal 10 mg ta' ambrisentan.

Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied.

Ambrisentan ma giex 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 (>3xULN); (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ambrisentan fi tfal u adolexxenti b' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* klinika disponibbli (ara sezzjoni 5.3 dwar *data* disponibbli f' animali żgħar).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rakkomandat li l-pillola tinbela' shiħa u tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rakkomandat li l-pillola ma għandhiex tinqasam, titgħaffeġ 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)) >3xULN (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 ġietx 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-aġħar.

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. suffejra), għandu jitwaqqaf it-trattament b'ambrisentan.

F'pazjenti mingħajr sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied jew suffejra, 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-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jeħtieġu 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-emoglobinba u/jew l-ematocrit jiġu ċekkjati 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 kawzi 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 bhala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

Żamma ta' fluwidu

Kienet osservata edima periferali b'ERAs inkluz ambrisentan. Ħafna mill-kazijiet ta' edima periferali fi studji kliniċi b'ambrisentan kienu ta' severità hafifa għal moderata għalkemm tista' ssehh 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 grāt ġimghat wara li nbeda ambrisentan u, f'xi kazijiet kien hemm bżonn ta' intervent b'dijuretiku jew dhul 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'żieda 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-inċidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadalafil ingħataw bhala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-oġhla fi hdn 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-riżultat 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 vazodilataturi, 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

Il-pilloli ta' Volibris fihom lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galactose, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment mhux siwi ta' glucose –galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Il-pilloli ta' Volibris fihom is-sustanza azo li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Il-pilloli ta' Volibris fihom lecithin derivat mis-sojja. Jekk pazjent għandu sensitività eċċessiva għas-sojja, ambrisentan m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.3).

Il-pilloli ta' Volibris fihom inqas minn 1 mmol sodium (23 mg), jiġifieri essenzjalment huma "mingħajr sodium".

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

Ambrisentan ma jinibixxi jew jinduċi enzimi tal-metaboliżmu ta' mediċina 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'riżultati 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 irriżulta f'żieda 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 id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta jingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Dożi 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 Organiċi [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphosphoglucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' żieda (bejn wieħed u iehor ta' darbtejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara dożi 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 ssorveljati mill-qrib meta jinbeda trattament b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Inibituri ta' phosphodiesterase

It-tehid 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 kliniċi kkontrollati f'pazjenti b'PAH (ara sezzjoni 5.1). Mhija mistennija ebda interazzjoni speċifika bejn mediċina u oħra ma' prostanoids jew ma' stimulatori ta' guanylate cyclase li jdubu 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-mediċini. 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 progesteron.

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 ġimgħa, 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'żieda 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-ghoti 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).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Trattament b'ambrisentan m'għandux jinbada f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, jekk rizzultat ta' test tat-tqala qabel it-trattament ma jiġix 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 jkun 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).

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk ambrisentan jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-eskrezzjoni ta' ambrisentan fil-ħalib ma ġietx studjata f'annimali. It-treddigh 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-ghoti kroniku ta' ERAs inkluż ambrisentan (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm fl-istudju ARIES E ma nstabex l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimentali ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-għadd tal-isperma, għoti kroniku ta' ambrisentan kien assoċjat ma' tibdil fil-markaturi tal-ispermatoġenesi. 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-ispermatoġenesi ma tistax tiġi eskluża. L-ghoti 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 zghir 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, gheja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq

kompeti li jehtiegu ġudizzju u ħila 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

Is-sigurtà ta' ambrisentan ġiet evalwata bħala monoterapija/jew f'kombinazzjoni fi studji kliniċi ta' aktar minn 1200 pazjent b'PAH (ara sezzjoni 5.1). L-effetti avversi li nstabu minn studju kliniku ta' 12-il ġimgħa kkontrollat bi placebo huma inklużi taħt skont is-sistema tal-klassi tal-organi u l-frekwenza. Hawn taħt hija inkluża wkoll informazzjoni minn studji mhux ikkontrollati bi placebo għal żmien itwal (ARIES-E u AMBITION (kombinazzjoni ma' tadalafil)). Ma kienu identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi mhux magħrufa bi trattament fit-tul jew għal ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil. Il-profil ta' sigurtà f'osservazzjoni aktar fit-tul fi studji mhux kontrollati (medja ta' osservazzjoni ta' 79 ġimgħa), kien simili għal dak osservata fi studji li saru fuq żmien qasir. Dejta ta' farmakoviġilanza ta' rutina hija pprezentata wkoll.

Edima periferali, żamma ta' fluwidu u uġiġħ ta' ras (inkluż uġiġħ ta' ras mis-sinus, emigranja) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' incidenza 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).

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. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jikkunsidraw fatturi oħra bħal tul ta' studju differenti, kondizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa assenjati bbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi jista' ma jirriflettux il-frekwenza ta' effetti avversi li jiġru waqt il-prattika klinika normali. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjeta' tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

	Ambrisentan (ARIES-C u wara t- tqeghid fis-suq)	Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)	Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija (nuqqas fl-emoglobina, nuqqas fil-ematokrit)	Komuni ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. angjoedima, raxx, ħakk)	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Uġiġħ ta' ras (li tinkludi uġiġħ ta' ras minħabba sinus, emikranja)	Komuni ħafna ²	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Sturdament	Komuni ³	Komuni ħafna	Komuni ħafna

<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>			
Vista m'cajpra, indeboliment viziv	Mhux magħruf ⁴	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Tinnite	NR	NR	Komuni
Telf tas-smiġh f' daqqa	NR	NR	Mhux komuni
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Insuffiċjenza tal-qalb	Komuni ⁵	Komuni	Komuni
Palpitazzjoni	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Pressjoni baxxa	Komuni ³	Komuni	Komuni
Fwawar	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Sinkope	Mhux komuni ³	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</i>			
Epistassi	Komuni ³	Komuni	Komuni
Qtuġh ta' nifs	Komuni ^{3,6}	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Parti respiratorja ta' fuq (eż. nasali, sinus), kongestjoni, sinużite, nasofaringite, rinite	Komuni ⁷		
Nasofaringite		Komuni ħafna	Komuni ħafna
Sinużite, rinite		Komuni	Komuni
Kongestjoni nażali		Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Tqalligh, rimettar, dijarea	Komuni ³		
Tqalligh		Komuni ħafna	Komuni ħafna
Rimettar		Komuni	Komuni ħafna
Dijarea		Komuni ħafna	Komuni ħafna

Ugħigh addominali	Komuni	Komuni	Komuni
Stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Ħsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4) ⁷	Mhux komuni ^{3, 8}	NR	NR
Epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni ^{3,8}	NR	NR
Żieda fit-transaminases tal-fwied	Komuni ³	NR	NR
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</i>			
Raxx	NR	Komuni ⁹	Komuni ⁹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>			
Edima periferali, żamma ta' fluwidu	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ugħigh/skonfort fis-sider	Komuni	Komuni	Komuni ħafna
Astenja	Komuni ³	Komuni	Komuni
Għeja	Komuni ³	Komuni ħafna	Komuni ħafna

NR – mhux rapportata

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

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

³ Dejta derivata minn farmakovigilanza ta' rutina u frekwenzi bbażati fuq esperjenza minn prova klinika kkontrollata bil-plaċebo.

⁴ Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakovigilanza ta' rutina

⁵ Ħafna mill-każijiet irrappurtati ta' insuffiċjenza tal-qalb kienu assoċjati ma' żamma ta' fluwidu. Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakovigilanza ta' rutina, frekwenzi ibbażati fuq immudellar statistiku ta' *data* minn prova klinika kkontrollata bil-plaċebo.

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

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

⁸ Każijiet ta' epatite awtoimmuni, inkluż każijiet ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni, u ħsara fil-fwied kienu rrapportati waqt terapija b'ambrisentan.

⁹ Raxx jinkludi raxx bi ħmura, 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-plaċebo, 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 ġimghat 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 taht il-limitu l-aktar baxx tan-normal

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

M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'PAH ta' ambrisentan f'dozi ta' kuljum ta' aktar minn 10 mg. F'voluntiera b'saħħithom, dozi waħedhom ta' 50 u 100 mg (5 sa 10 darbiet id-doża massima rakkommandata) kienu assoċjati ma' uġiġh ta' ras, fawra, sturdament dardir u sadda fl-immieher.

Minhabba 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 antidot speċifiku disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ambrisentan huwa attiv meta jittiehed 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 potenti (Ki 0.016M) u selettiv ħafna (bejn wiehed u ieħor 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' plaċebo. ARIES 2 kien jinkludi 192 pazjent u pparaguna ambrisentan 2.5 mg u 5 mg ma' plaċebo. Fiż-żewġ studji, ambrisentan ġie miżjud mal-mediċina ta' sapport/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAĦ jew PAĦ assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAĦ-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi 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 PAĦ (e.ż. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamiċi f'dawn l-istudji.

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

It-titjib aġġustat skont il-plaċebo 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 agġustat skont il-placebo fil-medja ta' 6MWD f' ġimgha 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' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib agġustat 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 minhabba PAH, septostomija tal-atrju, żieda ta' sustanzi tat-trattament oħra 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-Istharrig 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' ġimgha 12 (BDI agġustat 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 ġimghat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimgha. 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 ġimgha 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' koncentrazzjonijiet miżjudi ta' *aminotransferase* fis-serum f' pazjenti li f' xi żmien qabel kienu waqqfu t-terapija ERA minhabba anormalitajiet ta' *aminotransferase*. Matul medja ta' 53 ġimgha ta' trattament b'ambrisentan, ebda wiehed mill-pazjenti regjistriati ma kellu serum ALT >3xULN konfermat li kien jeħtieġ li t-trattament jitwaqqaf permanentement. Matul dan iż-żmien ħamsin fil-mija 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' Fażi 2 u 3 (li jinkludu estensjonijiet *open label* rispettivi) kienu 17 minn 483 individwu matul medja ta' espożizzjoni ta' 79.5 ġimgha. 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 ttrattati b'ambrisentan kien ta' 3.9%.

Informazzjoni klinika oħra

Kien osservat titjib fil-parametri emodinamiċi f' pazjenti b'PAH wara 12 il-ġimgha (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-placebo li damu 12-il ġimgha t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika mill-linja bażi sat-tmiem tat-trattament kien ta' 3mm 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 rispettivament. Ma kienx identifikat thassib iehor fuq is-sigurtà f'dawn il-pazjenti.

Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettaq studju tar-rizultati, ta' Fazi 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 nġhata placebo 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-ħin medjan mid-dijanjożi sad-dħul fl-istudju kien ta' 22 jum. Il-pazjenti nbdeu 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:

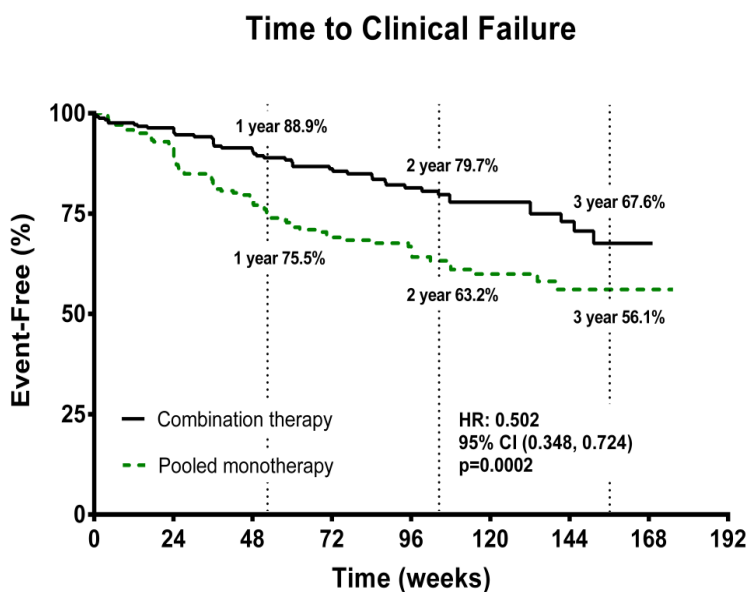
- mewt, jew
- rikoveri l-isptar għall-PAH li tmur għall-aġġar,
- progressjoni tal-marda;
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti.

L-eżami 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 minħabba disturbi fit-tessut konnettiv (37%), PAH assoċjata ma' mediċini 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



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5

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% CI)		0.372	0.323	0.442

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-gimgha 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 sodisfacenti fil-gimgha 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

Twettag 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-riżultat 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 mingħajr pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ambrisentan jiġi assorbit malajr fil-bniedem. Wara li jkun ittiehed 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 generalment jinkiseb wara 4 ijiem ta' dożagġ ripetut.

Studju dwar effetti mill-ikel li jinvolvi għoti ta' ambrisentan lil voluntieri b'saħħithom waqt sawma u fuq ikla b'ħafna 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' jittiehed kemm mal-ikel u kemm le.

Distribuzzjoni

Ambrisentan jintrabat ħafna 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 ftit anqas minn hekk mal-glikoproteina α_1 -acid.

Id-distribuzzjoni ta' ambrisentan f'cambrisehomor 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' ħafna isoenżimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S u UGT1A3S) biex jiffirma ambrisentan glucuronide (13%). Ambrisentan jgħaddi wkoll minn metabolizmu ossidattiv prinċipalment b'CYP3A4 u ftit 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 μ M 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* tissuggerixxi li ambrisentan f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (C_{max} fil-plasma sa 3.2 μ M) 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' dożaġġ ta' 7 ijiem ta' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ambrisentan, u l-effetti ta' dożaġġ 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 ohra 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 (40mg 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' dozi 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 imkejjejl 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' dozi 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' dozi 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, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' cyclosporine A (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 (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 (35µg) u norethindrone (1 mg) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom nisa. Kien hemm tnaqqis żgħir 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 wiehed 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 tispiċċa 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

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).

Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jgħaddix minn proċess ta' metaboliżmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tneħħija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F'analizi 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

bhala funzjoni ta' livelli dejjem jizdiedu 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' 4.5mg/dl kien ikollu tnehhija ta' madwar 30% inqas ta' ambrisentan). Il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma' gietx studjata f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew minghajr ċirrozi). Għalhekk ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'*aminotransferases* klinikament u b'mod sinifikanti għolja fil-fwied (>3xULN) (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 wahda għolja ta' ambrisentan (i.e. doża eċċessiva) tista' tbaxxi l-pressjoni arterjali u jkollha l-potenzjal li tikkawża pressjoni baxxa u sintomi relatati ma' vazodilatazzjoni.

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-epitilju tal-ħofra fl-immieher fi ġrieden u firien f'esponimenti aktar baxxi mill-livelli terapewtiċi fil-bnedmin. Fil-klieb, ġew osservati risponsi infjammatorji minimi wara teħid kroniku ta' doża għolja ta' ambrisentan f'esponimenti ta' aktar minn 20 darba osservati fil-pazjenti.

Ġiet osservata iperplasja fl-għadam spirali etmojde tal-immieher fil-ħofra tal-immieher ta' firien ittrattati b'ambrisentan, b'livelli ta' esponiment 3-darbiet aktar mill-AUC kliniku. Ma' gietx osservata iperplasja tal-għadma tal-immieher b'ambrisentan fi ġrieden jew klieb. Fil-far, iperplasja tal-għadma spirali tal-immieher hija rispons magħruf għal infjammazzjoni tal-immieher 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 mutageniċi jew ġenotossiċi ta' ambrisentan f'battery jew f'zewġ studji *in vivo* fil-ġrieden u l-firien.

Ma' kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fi studji orali ta' sentejn f'firien u ġrieden. Bl-ogħla doża biss kien hemm żieda 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 ġrieden maskili minghajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma' setgħux jittreġġu lura għal kollox waqt il-perjodu minghajr 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 morfologiku 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 incidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali, abnormalitajiet 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-għoti ta' ambrisentan lil firien nisa mill-aħħar tat-tqala sa kemm jibdedw ireddegħu ikkaġuna diversi effetti mhux mixtieqa fuq l-imġieba materna, tnaqqis fin-numru ta' żgħar li baqgħu ħajjin 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 ngħataw ambrisentan mill-halq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62, seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfoloġiku jew fl-imġiba tal-moħħ wara li ġew osservati hsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew f'esponimenti ta' madwar 1.8 sa 7 darbiet l-esponimenti pedjatriċi fil-bniedem b'10 mg (età 9 sa 15-il sena), abbażi tal-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba għall-popolazzjoni pedjatrika mhijiex mifhuma għalkollox.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Pillola miksija b'rita

Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Lecithin (sojja) (E322)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

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

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 jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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 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' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Il-Ġermanja

jew

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ir-Renju Unit

jew

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

Il fuljett stampat ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jindika l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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 kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-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 (farmakovigilanza 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 aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità 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.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Mhux applikabbli:

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

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. 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/1/08/451/001 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 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

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. 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/1/08/451/003 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 5 mg pilloli

ambrisentan

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

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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-medicina 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-medicina għiet 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 kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Volibris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Volibris
3. Kif għandek tiehu Volibris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen 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' medicini msejha medicini oħra li jbaxxu l-pressjoni (jintuża biex jittratta pressjoni għolja).

Huwa jintuża biex jittratta pazjenti b'ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) fl-adulti. PAH hija pressjoni għolja tad-demem fl-arterji tad-demem (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demem mill-qalb għall-pulmun. F'nies li jbatu minn PAH dawn l-arterji dejjem jidjiequ, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demem 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-demem minnhom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demem u jtaffi s-sintomi.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Volibris

Tieħux Volibris:

- jekk inti **allergiku** għal ambrisentan, sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (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 taħt 'Tqala'
- jekk qed **tredda**'. Aqra l-informazzjoni taħt 'Treddiġħ'
- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellem lit-tabib tiegħek biex jiddeċiedi jekk din il-medicina 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
- anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm)
- nefħa fl-idejn, fl-għekiesi jew fis-saqajn ikkawżata minn fluwidu (*edima periferali*)
- 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-demmm regolari

Qabel ma tibda tieħu Volibris, u regolament waqt li tkun qed tieħdu, it-tabib jehodlok it-testijiet tad-demmm biex jiċċekkja:

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

→ Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet regolari tad-demmm sakemm iddum tieħu Volibris.

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

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

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali:

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

Tfal u adolexxenti

Volibris mhux irrakkomandat għal tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena peress li s-sigurtà u l-effettività mhux magħrufa f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Volibris

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

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' Volibris jekk tibda tieħu cyclosporine A (mediċina li tintuża wara trajpjant jew biex tittratta l-psorjasi).

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

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

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

Tqala

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

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

→ **Tieħux Volibris jekk inti tqila jew qed tippjana biex toħroġ tqila.**

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

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Volibris jghaddix fil-ħalib tas-sider.

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

Fertilità

Jekk inti raġel li qed tieħu Volibris, huwa possibbli li din il-medicina tbaxxilek l-ghadd 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, gheja (ara sezzjoni 4), li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Is-sintomi tal-marda tiegħek ukoll jistgħu inaqqas il-kapaçità li ssuq jew tuża magni.

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

Volibris fih lactose, lecithin (sojja), Allura red AC Aluminium Lake (E129) u sodium

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 tieħu Volibris.

Il-pilloli Volibris fihom lecithin derivat mis-sojja. Jekk inti allergiku għas-sojja, tużax din il-medicina (ara sezzjoni 2 'Tieħux Volibris').

Il-pilloli ta' Volibris fihom is-sustanza li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiçi (ara sezzjoni 4).

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li jfisser li essenzjalment hija "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tieħu Volibris

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

Kemm għandek tieħu Volibris

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

Jekk tieħu cyclosporine A, tieħux aktar minn pillola ta' 5 mg ta' Volibris darba kuljum.

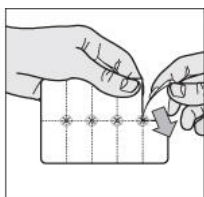
Kif għandek tieħu Volibris

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

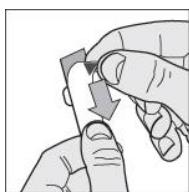
Kif toħroġ pillola

Dawn il-pilloli jġu f'pakkett speċjali biex ma jhallux lit-tfal ineħħuhom.

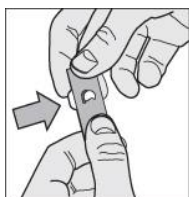
1. Aqta' pillola waħda: ċarrat matul il-linja mtaqqba biex taqta' "borża żgħira" waħda mill-istrixxa.



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 wiehed tal-pillola mill-kisja tal-fojl.



Jekk tieħu Volibris aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tieħu Volibris

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

→ **M'għandekx tieħu żewġ dozi fl-istess hin biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.**

Tieqafx tieħu Volibris mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek

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

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsijet 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.

Kondizzjonijiet li inti u t-tabib tiegħek għandkom toqgħodu attenti għalihom:

Reazzjonijiet allergiċi

Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa wiehed minn kull 10** persuna. Għandek mnejn tinnota raxx jew ħakk u nefha (normalment fil-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn), li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tieġu n-nifs jew biex tibla'

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Din isseħħ minħabba li l-qalb ma tkunx qed tippompja biżżejjed demm, u dan jikkawża qtugħ ta' nifs, għeja estrema u nefha fl-għekiesi u r-riglejn. Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa wiehed minn kull 10** persuni

Anemija (għadd imnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm)

Din hija disturb fid-demm li tista' tikkawża għeja, dgħjufija, qtugħ ta' nifs, u thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali. Kultant din teħtieġ trasfużjoni tad-demm. Dan huwa effett sekondarju komuni ħafna li jista' jaffettwa **aktar minn wiehed minn kull 10** persuni

Ipotensjoni (pressjoni baxxa)

Din tista' tikkawża sturdament. Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa wiehed minn kull 10** persuni

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok dawn l-effetti jew jekk dawn isseħħu f'daqqa wara li tieġu Volibris.

Huwa importanti li tagħmel testijiet tad-demm 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** taħt 'Ikollok bżonn testijiet tad-demm regolari' u 'Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qiegħed jaħdem sew'.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Effetti sekondarji komuni ħafna:

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

Flimkien ma' tadalafile (medicina oħra tal-PAH)

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

- fwawar (ħmura tal-gilda)
- thossok ma tiflaħx (rimettar)
- uġiġħ/skonfort fl-addome

Effetti sekondarji komuni:

- vista mċajpra jew tibdil ieħor fil-vista
- ħass ħażin
- riżultati tat-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġħ fl-istonku tiegħek (addome)

- ugiġh jew dwejjaq fis-sider
- fawra (hmura fil-ġilda)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- thossok debboli
- fsada mill-immieher
- raxx

Flimkien ma' tadalaflil

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

- tisfir fil-widnejn (*tinnitus*) meta tiehu t-trattament kombinat.

Effetti sekondarji mhux komuni:

- hsara fil-fwied
- infjammazzjoni tal-fwied ikkawzata mid-difiżi tal-ġisem innifsu (*epatite awtoimmuni*).

Flimkien ma' tadalaflil

- telf f'daqqa tas-smiġh.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata 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'għadex tuża. Dawn il-mizuri 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 5 jew 10 mg.

Is-sustanzi l-oħra huma: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, talc (E553b), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, 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 5 mg (pillola) hija 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 roża skur, ovali, u konvessa b"GS' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'KE3' fuq in-naħa l-oħra.

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

Aspen Bad Oldesloe GmbH

Industriestrasse 32-36

D-23843 Bad Oldesloe

Il-Ġermanja

Glaxo Operations UK Ltd

(trading as GlaxoWellcome Operations)

Harmire Road

Barnard Castle

Co. Durham DL12 8DT

Ir-Renju Unit

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk,

Citywest Business Campus

Dublin 24,

Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

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 Kft.

Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

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 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

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