

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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 rċewew 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 nbew 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' terapiji PAH ohra

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-kliwi.

Ma hemmx għalfejn aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara s-sezzjoni 5.2). Hemm esperjenza limitata b'ambrisentan f'individwi b'indeboliment qawwi tal-kliwi (tneħħija tal-kreatininina < 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 ($> 3 \times \text{ULN}$); (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'hemmx 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, titgħaffeg 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)) $> 3 \times \text{ULN}$ (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 ġietx stabbilita f'pazjenti bi klassi funzjonali IV ta' PAH skond WHO. Għandha tiġi kkunsidrata terapija (e.ż. epoprostenol) li hija rrakkomandata fl-istadju sever tal-marda jekk il-kondizzjoni klinika tmur għall-agħar.

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, hsara fil-fwied u zieda fl-eżimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbada ambrisentan u t-trattament m'għandux jinbada 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' hsara fil-fwied u huwa rrakkomandat 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' hsara fil-fwied (e.ż. suffeġra), għandu jitwaqqaf it-trattament b'ambrisentan.

F'pazjenti mingħajr sintomi kliniċi ta' hsara fil-fwied jew suffeġra, tista' tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jerga' jinbada ambrisentan wara li l-anormalitajiet fl-eżimi tal-fwied jitrangaw. Huwa rrakkomandat 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. Hafna 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 jehtiegu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

M'huwiex irrakkomandat bidu ta' trattament b'ambrisentan f'pazjenti b'anemija klinikament sinifikanti. Hu rrakkomandat li l-livelli tal-emoglobina 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 kawżi oħra ikunu ġew esklużi. L-inċidenza ta' anemija żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadalafile (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 15%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' anemija meta ambrisentan u tadalafile ingħataw bħala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

Żamma ta' fluwidu

Kienet osservata edima periferali b'ERAs inkluż ambrisentan. Hafna mill-każijiet 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 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 jinbada 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' tadalaflil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-incidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadalaflil inghataw bhala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-oghla fi hdan l-ewwel xahar tal-bidu tat-trattament.

Nisa li jista' jkollhom tfal

Trattament b'Volibris m'ghandux jinbeda f'nisa li jista' jkollhom tfal, sakemm ir-rizultat ta' test tat-tqala qabel it-trattament jigi negattiv u jigi uzat 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 ntuzaw 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 jinibixxi jew jinduċi enzimi tal-metabolizmu 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'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 ghal ambrisentan f'voluntiera f'saħħithom. Dan jista' jkun minhabba l-inibizzjoni kkawzata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metabolici involuti fil-farmakokinetika ta' ambrisentan. Ghalhekk, meta mogħti flimkien ma' cyclosporine A, id-doża ta' ambrisentan f'pazjenti adulti jew f'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). 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-diphospho-glucuronosyltransferases [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 ssorveljati 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'affettwax 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 medikina u oħra b'dawn il-prodotti medikinali. Ghalhekk, 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 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'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' reżistenza għal kanċer tas-sider (BCRP), proteina 2 relatata mar-reżistenza 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 treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk ambrisentan jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-eskrezzjoni ta' ambrisentan fil-ħalib ma gietx studjata f'annimali. It-treddigh huwa kontra-indikat f'pazjenti li jiehdu 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 nstabex l-ebda evidenza ċara ta' effetti 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-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 uġiġħ ta' ras (28 %) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' incidenza oġġħla 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 epatotossicità.

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 ġimġħat ta' trattament u ġeneralment wara dan il-perjodu l-emoglobina tistabbilixxi ruħha (see section 4.4).

Żidiet fl-enzimi epatici (2%), ħsara epatika u epatite awtoimmuni (inkluż mard li jkun diġà preżenti jmur għall-aġġar) 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-demem u fis-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (e.ż. anġjoedima, raxx, ħakk)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras (inkluż uġiġħ 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	Qtugħ ta' nifs ⁶ , Kongestjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (e.ż. nażali, 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' taħt 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' tadalafile.

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' tadalafile. Kienet osservata inċidenza aktar baxxa b'ambrisentan bhala monoterapija.

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

⁷ L-inċidenza 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-dem (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' nuqqas fl-emoglobina (anemija) dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan. Matul l-istudji kliniċi ta' Fażi 3, fuq 12-il ġimgha, ikkontrollati bil-placebo, il-medja ta' konċentrazzjoni 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 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) waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali PAH oħra għal 24 ġimgha f'prova *open label* ta' Fażi 2b. Is-sigurtà ġiet evalwata aktar f'studju t'estensjoni fit-tul f'38 mill-41 sugġett. Ir-reazzjonijiet avversi osservati, li kienu ġġudikati li kienu relatati ma' ambrisentan, kienu konsistenti ma' dawg osservati f'studji kkontrollati f'pazjenti adulti, b'uġiġħ ta' ras (15%, 6/41 sugġett waqt l-24 ġimgha tal-prova *open label* ta' Fażi 2b u 8%, 3/38 sugġett waqt l-istudju t'estensjoni fit-tul) u kongestjoni nażali (7%, 3/41 sugġett waqt l-24 ġimgha tal-prova *open label* ta' Fażi 2b) isehħu b'mod l-aktar komuni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

F'voluntiera b'saħħithom, dożi 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-imnieħer.

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 propanoiki 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 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 messaġġier 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. Fiż-żewġ studji, ambrisentan ġie miżjud mal-mediċini ta' support/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulant, diuretiki, 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 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 PAĦ (e.ż. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamiċi 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'mixxiet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimgħa. Fiż-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'ġimgħa 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'ġimgħa 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 PAĦ 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 PAĦ, septostomija tal-atrju, żieda ta' sustanzi tat-trattament ohra għall-PAĦ 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'ġimgħa 12 (BDI aġġustat bil-placebo ta' -1.1 (95% CI: minn -1.8 sa -0.4; $p = 0.019$; grupp tad-doża kombinata)).

Data 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 ġimgħat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimgħa. 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 ġimgħa kkontrollati bil-placebo.

Il-probabilità ta' sopravivenza osservata għall-individwi li rċewu 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 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 ġimgħa ta' trattament b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti registrati ma kellu serum ALT $> 3 \times \text{ULN}$ konfermat li kien jeħtieġ li t-trattament jitwaqqaf permanentament. 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 $> 3 \times \text{ULN}$ 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 ġimgħa. 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 diastolika kien irrappurtat b'terapija ta' ambrisentan. Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-placebo li damu 12-il ġimgħa t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u diastolika mill-linja bażi sat-tmiem tat-trattament kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u diastolika 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 mediċina 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' tadalafl

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 tadalafl meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafl 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-hin medjan mid-dijanjożi sad-dhul fl-istudju kien ta' 22 jum. Il-pazjenti nb dew fuq ambrisentan 5 mg u tadalafl 20 mg, u kienu titrati sa 40 mg tadalafl 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-aġħar,
- progressjoni tal-marda;
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti.

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' 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 daww FC III.

Figura 1

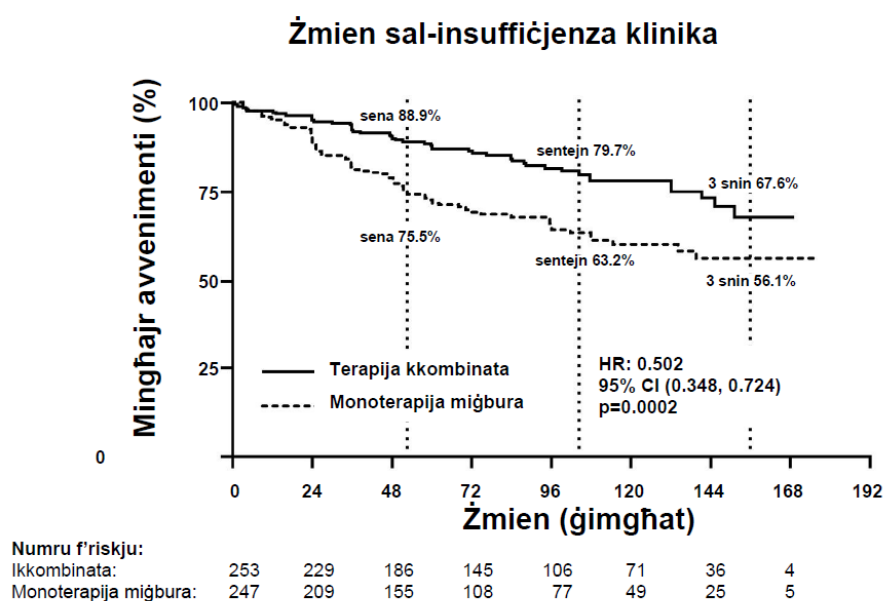


Tabella 1

	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-aġħar	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-aġħar (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-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-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).

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 atriġali 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' kapaċità t'eżerċizzju (6MWD). Il-bidla medja mil-linja bażi f'gimgha 24 f'6MWD fil-gruppi ta' doži baxxi u għoljin b'miżura fil-linja bażi u fl-24 gimgha 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 gimgha 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' daww osservati fl-adulti. F'gimgha 24, 95% u 100% tal-pazjenti fil-gruppi ta' doži baxxi u għoljin, rispettivament, baqgħu stabbli (klassi funzjonali ma nbidlitx jew tjebet). L-istima Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti għal PAH li tmur għall-aġġar (mewt [kwalunkwe kawża], trapjant tal-pulmun, jew dhul l-isptar minhabba PAH li tmur għall-aġġar jew deterjorament minhabba PAH) fl-24 gimgha 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-pressjoni 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 rċewew ambrisentan għal 24 gimgha, 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 AMB114588

Id-data dwar l-użu fit-tul inkisbet minn 38 mill-41 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 8 sa inqas minn 18-il sena li kienu ttrattati b'ambrisentan fl-istudju magħmul b'mod arbitrarju ta' 24 gimgha. Il-parti l-kbira tal-pazjenti li għaddew għal din l-estensjoni fit-tul kellhom PAH idjopatika jew ereditarja (68%) skont il-Linja Bażi AMB112529. Iż-żmien medju ta' espożizzjoni ($\pm$ id-devjazzjoni standard) għat-trattament b'ambrisentan kien madwar 4.0 ± 2.5 snin (margni: 3 xhur sa 10.0 snin). Fl-estensjoni *open label*, il-pazjenti setgħu jirċievu trattament addizzjonali għal PAH skont il-htieġa u d-doża ta' ambrisentan setgħet tiġi aġġustata b'żidiet ta' 2.5 mg. B'mod ġenerali, 66 % tal-pazjenti li komplew fl-istudju ta' estensjoni baqgħu fuq l-istess doża ta' ambrisentan li ntuzat f'AMB112529.

Deterjorament kliniku kien definit bħala mewt (kwalunkwe kawża), tqeghida fuq lista għal trapjant tal-pulmun jew settostomija atriġali, 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 ta' 20 % fis-6MWD jew sinjali/sintomi ta' insuffiċjenza fuq in-naħa tal-lemin tal-qalb. Bl-istess kejl ta' żmien, total ta' 71 % tal-pazjenti ma kellhomx deterjorament tal-PAH, waqt li 11-il parteċipant (29 %) minn fost l-4 gruppi ta' doži kellhom avveniment ta' deterjorament kliniku tal-PAH ibbażat fuq mill-inqas kriterju 1, b'5 mill-11-il parteċipant (45 %) iktollhom deterjorament kliniku bbażat fuq aktar minn kriterju 1. Stimmi Kaplan-Meier ta' sopravivenza kienu 94.74% u 92.11% fit-3 u r-4 sena minn meta nbeda t-trattament.

Bidliet mil-linja bażi ta' AMB112529 sat-tmiem tal-istudju ta' estensjoni wrew żieda medja fis-6MWD ta' 58.4 ± 88 metru (titjib ta' 17% vs. linja bażi) fost il-gruppi tad-doži kollha..

Mad-dhul fl-istudju AMB114588, l-4 Klassijiet Funzjonali WHO (I, II, III u IV) kollha kienu rrappreżentati mill-partiċipanti b'aktar min-nofs jilhqqu Klassi II (n=22; 58%) u l-bqija tal-partiċipanti jilhqqu Klassi I (n=9; 24%), Klassi III (n=6; 16%) jew Klassi IV (n=1; 3%). Bidliet mil-linja bażi ta' AMB112529 sat-tmiem tal-istudju ta' estensjoni (N=29) wrew titjib (45%) jew ebda bidla (55%), u ebda deterjorament, fil-klassi funzjonali WHO kif ukoll żieda medja fis-6MWD ta' 17.0%. rispettivament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ambrisentan jiġi assorbit malajr fil-bniedem. Wara li jkun ittiethed 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 taht il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma (AUC) u $\bar{z}$ -żmien jiżdiedu proporzjonament skont id-doża tul il-medda tad-doża terapewtika. Stat fiss generalment 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 xaham 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 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 ftit anqas minn hekk mal-glikoproteina α_1 -acid.

Id-distribuzzjoni ta' ambrisentan f'ċambrisehomor tad-demmi hi baxxa, b'medja proporzjonali demmi-plażma 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 jiffurma ambrisentan glucuronide (13%). Ambrisentan jgħaddi wkoll minn metabolizmu ossidattiv prinċipalment b'CYP3A4 u ftit inqas minn hekk b'CYP3A5 u CYP2C19 biex jiffurma 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-plażma (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* tissuġġerixxi 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-effetti 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' żieda ta' 13% ta' $C_{\max}$ ta' sildenafil wara li nġhata 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 wahda ta' tadalafil, u l-effetti ta' tadalafil fi stat fiss (40 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża wahda ta' ambrisentan ġew studjati fi 23 voluntier b'saħħtu. Ambrisentan ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' tadalafil. Bl-istess mod, l-ġhoti 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 wahda 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 miżjudha 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'piz ≥ 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 (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 wahda 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 wahda 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 wahda 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 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 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

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 gietx influwenzata sostanzjalment mis-sess jew mill-età (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

It-tagħrif farmakokinetiku disponibbli huwa limitat fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-farmakokinetika giet studjata f'suġġetti pedjatriki 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 pedjatriki fl-istat fiss bbażati fuq mudell (AUC_{ss}) għad-dożi l-baxxi u d-dożi 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-kliwi

Ambrisentan ma jgħaddix minn proċess ta' metabolizmu sinifikanti tal-kliwi jew ta' tneħħija (eskrezzjoni) mill-kliwi. 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-kliwi u għalhekk mhux probabbli li jkollu xi rilevanza klinika. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (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 jiżdiedu 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 farmakoloġiku 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.

Waqgħoti kroniku ġew osservati infjammazzjoni u tibdil fl-epitilju tal-ħofra fl-immnieher 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.

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

Ambrisentan kien klastoġeniku meta ttestjat *in vitro* f'konċentrazzjonijiet għoljin f'konċentrazzjonijiet għoljin f'ċelluli mammali. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti mutageniċi jew ġenotossiċi ta' ambrisentan f'batteryja jew f'żewġ 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 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 ġimgħa 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' sperm 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. Teratoġeniċità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

L-ġhoti ta' ambrisentan lil firien nisa mill-aħħar tat-tqala sa kemm jibdwew ireddgħu ikkaguna 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 rrakkomandata għall-bniedem.

F'firien żgħar li ngħataw 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 morfoloġiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati ħsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew fl-livelli ta' AUC li kienu 1.8 sa 7 darbiet oghla mill-espożizzjoni pedjatrika fil-bniedem b'10 mg. F'studju ieħor, meta ġew ittrattati firien t'età ta' 5 ġimgħat (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'tfal 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 Inkompatabbiltajiet

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 reżistenti għall-ftuħ mit-tfal b'liner ta' sigill msahħan 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' 10 x 1 jew 30 x 1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet 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 REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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-Tqeghid 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-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 ġejj:

- 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.

ANNESS 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. 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

volibris 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF 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 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/1/08/451/005

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 - <i>DATA</i> 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

10 x 1 pilloli miksija b'rita.

30 x 1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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 inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji

1. ISEM 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

10 x 1 pilloli miksija b'rita.

30 x 1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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 inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum 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'inhum 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 pazienti b'ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal mill-età ta' 8 snin u 'l fuq. PAH hija pressjoni għolja tad-demm fl-arterji tad-demm (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demm mill-qalb għall-pulmun. F'nies li jbatu minn PAH dawn l-arterji dejjem jidjiequ, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demm minnhom. Dan iġieghel lin-nies iħossuhom għajjena, storduti u b'nifishom maqtugħ.

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

Tihux 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 tohroġ tqila**, jew jekk inti **tista' tohroġ 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 'Treddiġh'
- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellek lit-tabib tiegħek biex jiddeciedi 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 tieghek qabel tiehu din il-medicina:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm)
- 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 tieghek** se jiddeċiedi jekk Volibris huwiex tajjeb għalik.

Ikollok bżonn testijiet tad-demm regolari

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

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

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

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

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

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali:

→ **Għid lit-tabib tieghek 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 oħra u Volibris

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

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

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

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

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

Tqala

Volibris jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwiela 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

Mhuwiex 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-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 inaqqsulek 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 jissejjah 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 tissejjah 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-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar 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.

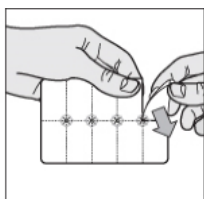
Kif għandek tiehu Volibris

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

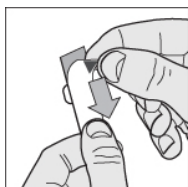
Kif tohroġ pillola minn pakkett ta' folji (il-pilloli ta' 5 mg u 10 mg biss)

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

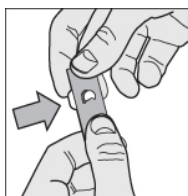
1. Aqta' pillola waħda: ċarrat matul il-linja mtaqqba biex taqta' "borża żgħira" waħda mill-istrixxa.



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 flixkun, mhux pakkett bil-folji.

Jekk tiehu Volibris aktar milli suppost

Jekk tiehu 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 tiehu 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 minhabba 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
- gheja estrema
- nefha fl-għekiesi u r-riġlejn.

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

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

- gheja u dgħjufija
- qtugħ ta' nifs
- thossok 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-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** taht 'Ikollok bżonn testijiet tad-demm regolari' u 'Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qiegħed jaħdem sew'.

Effetti sekundarji ohra

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

- uġiġh ta' ras
- sturdament
- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- qtugħ 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' tadalafl (medicina ohra tal-PAH)

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

- fwawar (hmura tal-gilda)
- thossok ma tiflaħx (*rimettar*)
- uġiġh/skonfort fl-addome

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

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

Flimkien ma' tadalafl

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

- tisfir fil-widnejn (*tinnitus*)

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

- hsara fil-fwied
- infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mid-difiżi tal-gisem innifsu (*epatite awtoimmuni*).

Flimkien ma' tadalafl

- telf f'daqqa tas-smiġh.

Effetti sekundarji fit-tfal u fl-adolesxenti

Dawn huma mistennija li jkunu simili għal dawk mnizzla hawn fuq għall-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen Volibris

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

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

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini 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' 10 x 1 jew 30 x 1 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 joghgbok 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-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.