

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ambrisentan Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita
Ambrisentan Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ambrisentan Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola fiha madwar 26 mg ta' lactose u madwar 10 mikrogrammi ta' Allura red AC Aluminium Lake.

Ambrisentan Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha madwar 52 mg ta' lactose u madwar 20 mikrogrammi ta' Allura red AC Aluminium Lake.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Ambrisentan Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, roża, tonda, bikonvessa, b'‘M’ imnaqqxa fuq naħa waħda u ‘An’ fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 5.7 mm.

Ambrisentan Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, roża, forma ta' kapsula, bikonvessa, b'‘M’ imnaqqxa fuq naħa waħda u ‘AN1’ fuq in-naħa l-oħra, b'tul ta' madwar 9.9 mm u wisa' ta' madwar 4.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ambrisentan Viatris huwa indikat għall-kura 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 f'kura 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 jingħata

It-terapija għandha tinbeda biss minn tabib ta' esperjenza fil-kura ta' PAH.

Požoloġija

Monoterapija ta' Ambrisentan

Ambrisentan Viatris għandu jibda jittiehed mill-halq 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, Ambrisentan Viatris 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 nbdeu b'5 mg ambrisentan u b'20 mg tadalafil. Skont it-tollerabilità, id-doża ta' tadalafil żdiedet għal 40 mg wara 4 ġimgħat u d-doża ta' ambrisentan żdiedet għal 10 mg wara 8 ġimgħat. Aktar minn 90% tal-pazjenti laħqu dan. Id-doži jistgħu jitnaqqsu wkoll skont it-tollerabilità.

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

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).

Popolazzjonijiet speċjali

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-kreatinina <30 mL/min); it-terapija għandha tinbeda b'attenzjoni f'dan is-sottogrupp u għandu jkun hemm attenzjoni speċjali jekk id-doża tiżdied għal 10 mg ta' ambrisentan.

Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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, ħsara fil-fwied u żieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbada ambrisentan u l-kura m'għandhiex tinbada f'pazjenti b'valuri ta' linja bażi ta' ALT u/jew AST $>3 \times \text{ULN}$ (ara s-sezzjoni 4.3).

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

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

Konċentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet 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' kura u l-emoglobina ġeneralment stabilizzat wara. Tnaqqis medju mil-linja bażi (li jvarja minn 0.9 sa 1.2 g/dL) fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 3. Wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' anemija li jehtieġu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

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

Żamma ta' fluwidu

Kienet osservata edima periferali b'ERAs inkluż ambrisentan. 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 rapportata 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 grat ġimghat wara li nbeda ambrisentan u, f'xi każijiet kien hemm bżonn ta' intervent b'dijuretiku jew dħul l-isptar għall-immaniġġar tal-fluwidu jew insuffiċjenza mhux kompensata tal-qalb. Jekk il-pazjenti diġà għandhom fluwidu żejjed, dan għandu jkun immaniġġjat kif klinikament xieraq qabel ma jinbeda ambrisentan.

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt kura b'ambrisentan, b'żieda fil-piż jew mingħajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bħal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb mohbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura 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 bħala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-ogħla fi dhan l-ewwel xahar tal-bidu tal-kura.

Nisa li jista' jkollhom tfal

Kura b'Ambrisentan Viatrix m'għandhiex tinbeda f'nisa li jista' jkollhom tfal, sakemm ir-riżultat ta' test tat-tqala qabel il-kura jiġi negattiv u jiġi użat kontraċettiv ta' min joqghod 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 kura b'ambrisentan (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Mard b'okkluzzjoni tal-vini tal-pulmun

Kienu rrapportati 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 kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eċċipjenti

Lactose

Ambrisentan Viatrix fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Allura red AC aluminium lake

Ambrisentan Viatris fih is-sustanza azo li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Sodium

Ambrisentan Viatris fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Ambrisentan ma jinibixxix 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 ġiet 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 minhabba 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 agġustament 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 wiehied 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 kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Inibituri ta' phosphodiesterase

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

Kuri oħrajn immirati għall-PAH

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ambrisentan meta jingħata flimkien ma' kura oħra 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-dejta dwar il-bijotrasformazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 5.2). Madankollu ma twettaq ebda studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'dawn is-sustanzi attivi. 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' kontraċettiv 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 tinghata kull ġimgħa, il-ħin prothrombin (PT) u l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR).

Ketoconazole

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

L-effett ta' ambrisentan fuq trasportaturi xenobijotiċi

In vitro, ambrisentan m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq trasportaturi umani f'konċentrazzjonijiet relevanti 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-ġhoti 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 joħorgu tqal

Kura b'ambrisentan m'għandhiex tinbeda f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, jekk riżultat ta' test tat-tqala qabel il-kura ma jiġix negattiv u jekk ma jintużax kontraċettiv affidabbli. Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqala kull xahar waqt kura b'ambrisentan.

Tqala

Ambrisentan m'għandux jinghata 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 jinghataw parir fuq ir-riskju ta' ħsara lil fetu u jekk ikun hemm tqala għandha tinbeda kura oħra (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3).

Treddigh

Mhuwiex maghruf jekk ambrisentan jghaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-eskrezzjoni ta' ambrisentan fil-halib ma gietx studjata f'animali. It-treddigh huwa kontra-indikat f'pazjenti li jiehdu ambrisentan (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità fl-irġiel

L-iżvilupp ta' atrofiġa fit-tubi tat-testikoli f'animali maskili kien ikkollegat mal-ġhoti kroniku ta' ERAs inkluż ambrisentan (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm fl-istudju ARIES E ma nstabet l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimentali ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-ġhadd tal-isperma, ġhoti 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 maghruf iżda deterjorazzjoni tal-ispermatoġenesi ma tistax tiġi eskluża. L-ġhoti 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 jehtieġu ġudizzju u hila motorja jew konjittiva (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jistgħu jiġu affettwati minn ambrisentan qabel isuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas- sigurtà

Edima periferali (37%) u uġiġh ta' ras (28%) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' inċidenza oġġla 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 ġimgħat ta' trattament u ġeneralment wara dan il-perjodu l-emoglobina tistabbilixxi ruhha (see section 4.4).

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ($> 1/10$), komuni ($> 1/100$, $< 1/10$), mhux komuni ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), rari ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta 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 tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) ¹
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. angjoedima, raxx, ħakk)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras (inkluz ugħigh ta' ras mis-sinu, emigranja) ² , sturdament
Distrubi fl-ghajnejn	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 ħafna	Palpitazzjoni
	Komuni	Insuffiċjenza kardijaka ⁴
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Ħmura fil-wieċ ⁵
	Komuni	Ipotensjoni, sinkope
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Qtugħ ta' nifs ⁶ , Kongestjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. nażali, tas-sinus) ⁷ , nażofaringite ⁷
	Komuni	Epistassi, rinite ⁷ , sinusite ⁷
Distrubi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Tqalligh, dijarea, rimettar ⁵
	Komuni	Ugħigh addominali, stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fit-transaminases tal-fwied
	Mhux komuni	Ħsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4))
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Raxx ⁸
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edima periferali, żamma ta' fluwidu, ugħigh/skonfort fis-sider ⁵ , gheja
	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 klinku kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafl.

⁴ Ħafna mill-każijiet irrappurtati ta' insuffiċjenza kardijaka kienu assoċjati ma' żamma ta' fluwidu.

⁵ Il-frekwenzi kienu osservati f'studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafl. Kienet osservata inċidenza aktar baxxa b'ambrisentan bħala monoterapija.

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-immieħer kienet relatata mad-doża waqt terapija b'ambrisentan.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Nuqqas fl-emoglobina

Wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jehtiegu 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 ġimgħa, ikkontrollati bil-plaċebo, il-medja ta' konċentrazzjoni ta' emoglobina naqset għal pazjenti fil-gruppi ta' ambrisentan u ndunaw b'hom kmieni mir-4 ġimgħa (nuqqas b'0.83 g/dL); il-medja ta' bdil mill-linja bażi dehret li stabbiliet ruħha fuq it-8 ġimgħat ta' wara. Fil-gruppi ta' trattament ta' ambrisentan total ta' 17-il pazjent (6.5%) kellhom nuqqas fl-emoglobina ta' $\geq 15\%$ mill-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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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 oħra 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 (bejn wieħed u ieħor 4 000 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 pivali (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 IPAH jew PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAH-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 oħra għal PAH (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'mixxiet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimgħa. Fiż-żewġ studji, il-kura b'ambrisentan irriżultat 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' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-placebo fil-medja ta' 6MWD kien ta' 44.6 m (95% CI: minn 24.3 sa 64.9; $p<0.001$) għad-doża ta' 5 mg, u 52.5 m (95% CI: minn 28.8 sa 76.2; $p<0.001$) għad-doża ta' 10 mg.

F'ARIES-2, ambrisentan (grupp tad-doża kombinata) dewwem sinifikament iż-żmien li PAH tmur għall-agħar 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 tal-kura 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-Sahħa SF 36 meta mqabbla ma' placebo (0.20 ± 8.14 ; $p=0.005$). Kura b'ambrisentan wasslet 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)).

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 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 inkluz LFTs tas-serum. Is-sejbiet tas-sigurtà osservati b'esponiment fit-tul għal ambrisentan f'dan l-istudju kienu ġeneralment konsistenti ma' daww osservati fl-istudji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bil-placebo.

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

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan ġie studjat f'36 pazjent biex tkun evalwata l-inċidenza ta' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' *aminotransferase* fis-serum f'pazjenti li f'xi żmien qabel kienu waqqfu t-terapija ERA minhabba anormalitajiet ta' *aminotransferase*. Matul medja ta' 53 ġimgħa ta' kura b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti registrati ma kellu serum ALT $>3 \times$ ULN konfermat li kien jeħtieġ li l-kura titwaqqaf 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 $>3 \times$ ULN 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 ġimgħa. Din hija rata ta' avvenimenti 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' $>3 \times$ ULN f'pazjenti kkurati b'ambrisentan kien ta' 3.9%.

Informazzjoni klinika ohra

Kien osservat titjib fil-parametri emodinamici f'pazjenti b'PAH wara 12 il-ġimgħa (n=29) fi studju Fażi 2 (AMB220). Kura b'ambrisentan irriżultat 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-plaċebo li damu 12-il ġimgħa t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u diastolika mill-linja bażi sat-tmiem tal-kura kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u diastolika ppersista sa 4 snin ta' kura 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 ohra 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 tħassib iehor fuq is-sigurtà f'dawn il-pazjenti.

Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettaq studju tar-riżultati, ta' Fażi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multiċentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil wahdu, f'500 pazjent PAH li qatt ma ġew ikkurati qabel, randomizzati 2:1:1, rispettivament. L-ebda pazjent ma nġhata plaċebo wahdu. 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 >2× ULN fil-linja bażi kienu esklużi wkoll.

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

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

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

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 54 sena (SD 15; medda ta' 18 – 75 sena). Il-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' medicini u tossini (3%), mard kongenitali sempliċi korrett (2%), u HIV (2%). Il-pazjenti b'WHO FC II u III kellhom 6MWD medja fil-linja bażi ta' 353 metru.

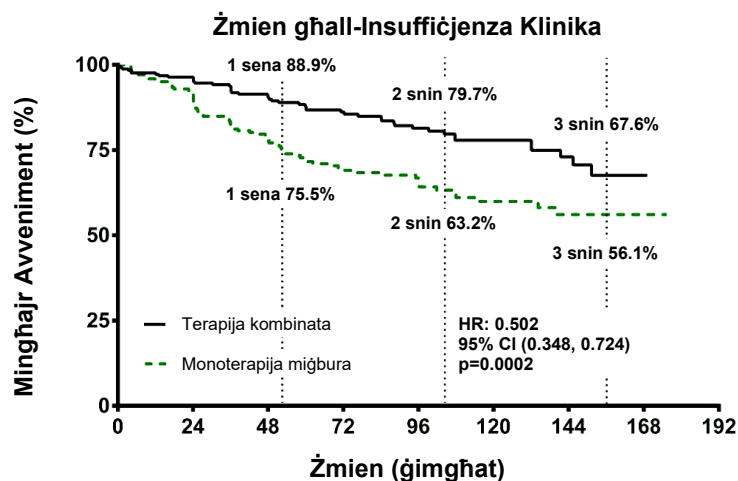
Punti tat-tmiem tal-eżitu

Il-kura b'terapija kombinata rriżultat 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



Numru friskju:								
Kombinazzjoni:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapija miġbura:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabella 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapija Miġbura (N=247)	Monoterapija ta' 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 tal-periklu (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 (tnaqis %)	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li jilhqu rispons kliniku sodisfaċenti 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	22.75 m; 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 gholja tal-pulmun(WHO grupp 3), izda dan kien imwaqqaf kmieni meta kien determinat li r-rizultat finali primarju tal- effikaċja ma setghax jiġi sodisfatt(studju ARTEMIS- IPF). Disghin 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 għal l-pazjenti b' IPF bi jew mingħajr pressjoni sekondarja gholja tal-pulmun(ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-rizultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih ambrisentan fis-sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'età ta' inqas minn sena fil-kura ta' pressjoni gholja arterjali pulmonari (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

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}) jintlahqu tipikament madwar 1.5 sigħat wara t-teħid tad-doża kemm waqt sawma u kemm le. C_{max} u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma (AUC) u ż-żmien jiżdiedu proporzjonament skont id-doża tul il-medda tad-doża terapewtika. Stat fiss ġeneralment jinkiseb wara 4 ijiem ta' dożaġġ ripetut.

Studju dwar effetti mill-ikel li jinvolvi għoti ta' ambrisentan lil voluntieri b'saħħithom waqt sawma u fuq ikla b'ħafna 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 ffit 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 ffit 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-dejta *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-ġhoti 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' zieda 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 mhijiex 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-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 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' 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, 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- $AUC_{(0-t)}$ ta' ambrisentan (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-tehid ta' aktar minn doża waħda ta' rifampicin. Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura 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 żgħir fl- AUC_{0-last} ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u żieda ta' 29% ta' digoxin C_{max} . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' doži ripetuti ta' ambrisentan ma kinitx meqjusa ta' rilevanza klinika, u ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' dożaġġ ta' 12-il ġurnata b'ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' kontraċettiv orali li fih ethinyl estradiol (35 µg) u norethindrone (1 mg) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom nisa. Kien hemm tnaqqis żgħir fis- C_{max} u $AUC_{(0-\infty)}$ 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 jitneħħew primarjament fil-bili wara l-metaboliżmu fil-fwied u/jew barra mill-fwied. Madwar 22% tad-doża li tingħata tispiċċa fl-awrina wara t-tehid mill-halq 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-kliwi

Ambrisentan ma jgħaddix minn proċess ta' metaboliżmu 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-halq ta' ambrisentan. Id-daqs tat-tnaqqis tal-eliminazzjoni mill-halq 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-tnehhija mill-halq instabet li kienet anqas bħala funzjoni ta' livelli dejjem jżiedu ta' bilirubin. Madankollu, l-effett ta' bilirubin kien ta' kobor modest (meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'bilirubin ta' 0.6 mg/dl, pazjent b'bilirubin għoli ta' 4.5mg/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 ($>3 \times$ 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 tossicità epatika fid-dieher.

Waqt għoti kroniku ġew osservati infjammazzjoni u tibdil fl-epitilju tal-hofra fl-imnieher 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-imnieher fil-hofra tal-imnieher ta' firien ikkurati b'ambrisentan, b'livelli ta' esponiment 3-darbiet aktar mill-AUC kliniku. Ma gietx osservata iperplasja tal-għadma tal-imnieher b'ambrisentan fi ġrieden jew klieb. Fil-far, iperplasja tal-għadma spirali tal-imnieher hija rispons magħruf għal infjammazzjoni tal-imnieher ibbażat fuq esperjenza b'sustanzi ohra.

Ambrisentan kien klastoġeniku meta ttestjat *in vitro* f'koncentrazzjonijiet għoljin f'ċelluli mammali. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti mutageniċi jew ġenotossiċi ta' ambrisentan f'batterja 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 zieda żgħira ta' fibroadenoma fis-sider, tumor beninn, fil-firien irġiel. L-esponiment sistemiku għal ambrisentan fil-firien irġiel b'din id-doża (ibbażat fuq l-AUC fi stat fiss) kien ta' 6 darbiet dak miksub bid- doża klinika ta' 10 mg/kuljum.

Ġiet osservata atrofiya tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossicità 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 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' spermji normali mill-punt morfoloġiku gie 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-xedaf ta' isfel, l-ilsien u/jew is-saqaf tal-halq fid-doži kollha ttestjati. Barra minn hekk, l-istudju fuq il-firien wera incidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali, anormalitajiet fit-tirojde u t-timu, ossifikazzjoni tal-għadma bażifenojde, u l-okkorrenza tal-arterja umbilicali misjuba fuq ix-xellug tal-borża tal-awrina minflok fuq il-lemin. Teratoġenicità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

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

F'firien żgħar li ngħataw ambrisentan mill-halq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62 (li jikkorrispondu minn trabi tat-twelid sa tard fl-adolessenza fil-bnedmin), seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfologiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati hsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew fil-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 ġimghat (li tikkorrispondu għal bejn wiehed u ieħor età ta' 8 snin fil-bniedem), ġie osservat biss tnaqqis fil-piż tal-moħħ b'doża għolja hafna u fl-irġiel biss. Tagħrif disponibbli li mhuwix 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
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate (E570)

Pillola miksija b'rita

Polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc (E553b)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Ambrisentan Viatris 5 mg and 10 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/PVdC.
Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita u b'folji ta' doża waħda ta' 30x1 jew 60x1 pillola miksija b'rita.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

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

Ambrisentan Viartis 5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

Ambrisentan Viartis 10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 21 March 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
L-Irlanda

jew

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

jew

Viartis Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoeh, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe,
Germany

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 RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

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

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati 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 kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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 agġornament 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 u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Ambrisentan Viatris 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-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

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

- Card biex tfakkar lill-pazjent

Il-card biex tfakkar lill-pazjent għandu jkollha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Li Ambrisentan Viatris huwa teratoġeniku fl-annimali
- Li nisa tqal m'għandhomx jieħdu Ambrisentan Viatris
- Li nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni
- Il-htieġa għal testijiet tat-tqala kull xahar
- Il-htieġa għal monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied minhabba li Ambrisentan Viatris jista' jikkawża korrimment.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Viatris 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 u Allura red AC Aluminium Lake (E129). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita

60×1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' 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

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

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

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ambrisentan Viartis 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 IL-PRODOTT MEDICINALI

Ambrisentan Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Viatris Limited

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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Viatris 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 u Allura red AC Aluminium Lake (E129). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita

60×1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' 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

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

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

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ambrisentan Viartis 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 IL-PRODOTT MEDICINALI

Ambrisentan Viatris 10 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ambrisentan Viatris 5 mg pilloli miksija b'rita Ambrisentan Viatris 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 b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Ambrisentan Viatris u għaliex jintuza

Ambrisentan Viatris fih is-sustanza attiva ambrisentan. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja medicini oħra li jbaħxu l-pressjoni (jintuza biex jikkura pressjoni għolja).

Huwa jintuza biex jikkura pazienti 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 jidjiegħu, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demem minnhom. Dan iġiegħel lin-nies iħossuhom għajjiena, storduti u b'nifishom maqtuġħ.

Ambrisentan Viatris 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.

Ambrisentan Viatris jista' jintuza wkoll flimkien ma' medicini oħrajn biex tiġi kkurata PAH.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ambrisentan Viatris

Tiħux Ambrisentan Viatris:

- jekk inti **allergiku** għal ambrisentan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **jekk inti tqila**, jekk qed **tippjana biex toħroġ tqila**, jew jekk inti **tista' toħroġ tqila** għaliex m'intix qegħda tuza kontroll tat-twelid ta' min joqgħod fuqu (kontraċezzjoni). Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt 'Tqala'
- jekk qed **tredda**. Aqra l-informazzjoni taħt 'Treddigh'
- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellek 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu din il-medicina jekk għandek:

- problemi fil-fwied
- anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm)
- 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 Ambrisentan Viatris huwiex tajjeb għalik.

Ikollok bżonn testijiet tad-demm regolari

Qabel ma tibda tieħu Ambrisentan Viatris, u regolarment waqt li tkun qed tieħdu, it-tabib jehodlok it-testijiet tad-demm biex jiċċekkja:

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

→ Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet regolari tad-demm sakemm iddum tieħu Ambrisentan Viatris.

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

- nuqqas ta' aptit
- thossok ma tiflaħx (tqalligh)
- tirremetti (rimettar)
- temperatura għolja (deni)
- uġiġh fl-istonku tiegħek (addome)
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew l-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- awrina ta' kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali:

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

Tfal u adolexxenti

Ambrisentan Viatris 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 Ambrisentan Viatris

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

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

Jekk qed tieħu **rifampicin** (antibijotiku użat biex jikkura infezzjonijiet serji), it-tabib tiegħek se jissorveljak meta tibda tieħu Ambrisentan Viatris għall-ewwel darba.

Jekk qed tieħu mediċini oħra wżati għall-kura 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

Ambrisentan Viatris jista' jagħmel ħsara lil trabi mhux imwiela li l-konċepiment tagħhom ikun sar qabel waqt jew ftit wara l-kura.

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

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

→ **Jekk toħroġ tqila jew tahseb li tista' tkun tqila** waqt li qed tieħu Ambrisentan Viatris, 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 Ambrisentan Viatris u regolarment waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Ambrisentan Viatris tistax tghaddi fil-halib tas-sider.

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

Fertilità

Jekk inti raġel li qed tieħu Ambrisentan Viatris, 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

Ambrisentan Viatris jista' jikkawża effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, sturdament, gheja (ara sezzjoni 4), li jistghu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Is-sintomi tal-marda tiegħek ukoll jistghu inaqqsulek il-kapaċità li ssuq jew tuża magni.

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

Ambrisentan Viatris fih lactose

Il-pilloli ta' Ambrisentan Viatris 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 tieħu dan il-prodott medicinali.

Ambrisentan Viatris fih sustanza azo li taghti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129)

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

Ambrisentan Viatris fih sodium

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 Ambrisentan Viatris

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu Ambrisentan Viatris

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

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

Kif għandek tieħu Ambrisentan Viatris

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

Jekk tiehu Ambrisentan Viatris aktar milli suppost

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

→ **Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir jekk tiehu aktar pilloli milli preskritt.**

Jekk tinsa tiehu Ambrisentan Viatris

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

→ **M'għandekx tiehu doża doppja fl-istess hin biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.**

Jekk tiegħaf tiehu Ambrisentan Viatris

Ambrisentan Viatris hija kura li jkollok bżonn tibqa' tiehu biex tikkontrolla l-PAH tiegħek.

→ **Tiegħafx tiehu Ambrisentan Viatris sakemm ma tkunx iddeċidejt dan mat-tabib tiegħek.**

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal 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 haġk u nefha (normalment fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn), li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'.

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

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

Insuffiċjenza tal-qalb

Din issehh 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 homor tad-demm (*anemija*)

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

- gheja u dghjufija
- 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 hafif.

→ **Ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) ikollhom dawn l-effetti jew jekk dawn isseħhu f'daqqa wara li jittiehed ambrisentan.

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

Effetti sekondarji ohra

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

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

Flimkien ma' tadalaflil (medicina ohra tal-PAH)

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

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

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

- vista m'ajpra jew tibdil iehor fil-vista
- hass hażin
- riżultati tat-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġħ fl-istonku tieghek (addome)
- uġiġħ jew dwejjaq fis-sider
- fawra (hmura fil-gilda)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- thossok debboli
- fsada mill-imnieher
- raxx.

Flimkien ma' tadalaflil

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

- tisfir fil-widnejn (tinnitus).

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

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

Flimkien ma' tadalaflil

- telf f'daqqa tas-smiġħ.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi

tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ambrisentan Viatris

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 wara JIS.

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

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ambrisentan Viatris

Is-sustanza attiva hija ambrisentan.

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: lactose, microcrystalline cellulose (E460i), croscarmellose sodium, magnesium stearate (E570), polyvinyl alcohol (parzjalment idrolizzat), titanium dioxide (E171), macrogol, talc (E553b), allura red AC aluminium lake (E129) u indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Ambrisentan Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksija b'rita ta' Ambrisentan Viatris 5 mg hija pillola roża tonda bikonvessa b' 'M' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'AN' fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola miksija b'rita ta' Ambrisentan Viatris 10 mg hija pillola roża forma ta' kapsula b' 'M' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'AN1' fuq in-naħa l-oħra.

Ambrisentan Viatris issibu bħala pilloli miksija b'rita ta' 5 mg u 10 mg f'pakketti ta' 30 pillola u pakketti ta' folji b'doża waħda ta' 30x1 jew 60 x1 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road,
Dublin 13, L-Irlanda

Viatris Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoech, Benzstrasse 1, 61352 Bad
Homburg v. d. Hoehe, Germany

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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