

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjenti b'effett maghruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ambrisentan Mylan 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 jinghata

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

Pożoloġija

Monoterapija ta' Ambrisentan

Ambrisentan Mylan għandu jibda jittiehed mill-halq f'doża ta' 5 mg darba kuljum u din tista' tizdied għal 10 mg kuljum li jiddependi mir-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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-Ghola Limitu tan-Normal (>3× 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 jinghata

Huwa rrakkomandat li l-pillola tinbela' shiħa 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 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).

Treddigh (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× 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 ġiex stabbilita f'pazjenti bi klassi funzjonali IV ta' PAH skont WHO. Għandha tiġi kkunsidrata terapija (e.ż. epoprostenol) li hija rakkomandata fl-istadju sever tal-marda jekk il-kondizzjoni klinika tmur għall-aġġar.

Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, hsara fil-fwied u zieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbeda ambrisentan u l-kura m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'valuri ta' linja bażi ta' ALT u/jew AST >3× ULN (ara s-sezzjoni 4.3).

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

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

Koncentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. 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-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fazi 3. Wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jehtieġu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

M'huwiex irrakkomandat bidu ta' kura b'ambrisentan f'pazjenti b'anemija klinikament sinifikanti. Hu rakkomandat li l-livelli tal-emoglobina u/jew l-ematocrit jiġu ċċekkjati 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 kawzi 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' zmien qasir (ara sezzjoni 4.8).

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

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt kura b'ambrisentan, b'żieda fil-piż jew minghajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bhal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb moħbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan gie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadafil ingħataw bhala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-oġhla fi hdan l-ewwel xahar tal-bidu tal-kura.

Nisa li jista' jkollhom tfal

Kura b'Ambrisentan Mylan 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

Kienet rrapurtati kazi ta' edima pulmonari bi prodotti mediċinali vazodilataturi, bhal 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

Il-pilloli miksija b'rita ta' 5 mg ta' Ambrisentan Mylan 5 mg fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 5 mg ta' Ambrisentan Mylan fihom is-sustanza azo li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 5 mg ta' Ambrisentan Mylan fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

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

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

Cyclosporine A

L-ġhoti flimkien ta' ambrisentan u cyclosporine A fi stat fess irriżulta f'żieda ta' darbtejn aktar fl-esponiment għal ambrisentan f'voluntiera f'saħħithom. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni kkawżata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metaboliċi 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 meħtieg aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

Rifampicin

L-għoti flimkien ta' rifampicin (inibitur tal-Polipeptida tat-Trasport tal-Anjoni Organici [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphosphoglucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' zieda (bejn wieħed u ieħor ta' darbtejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara doži inizjali f'voluntiera f'saħħithom. Madankollu, sa ġurnata 8, l-għoti 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 klinici kkontrollati f'pazjenti b'PAH (ara sezzjoni 5.1). Mhija mistennija ebda interazzjoni speċifika bejn medicina 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 medicina 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' 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 bbazati 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-ħin prothrombin (PT) u l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR).

Ketoconazole

L-għoti 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

In vitro, ambrisentan m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq trasportaturi umani f'koncentrazzjonijiet rilevanti klinici, inkluż glikoproteina-P (Pgp), proteina ta' rezistenza għal kanċer tas-sider (BCRP), proteina 2 relatata mar-rezistenza għal aktar minn medicina waħda (MRP2), pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), polipeptidi ta' trasport tal-anjoni organici (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).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

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

Tqala

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

Nisa li jkun fuq ambrisentan għandhom jingħataw parir fuq ir-riskju ta' hsara lil fetu u jekk ikun hemm tqala għandha tinbeda kura ohra (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3).

Treddigh

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

Fertilità

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 nstabet l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimentali ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-għadd tal-isperma, għoti kroniku ta' ambrisentan kien assoċjat ma' tibdil fil-markaturi tal-ispermatogenezi. Kienu osservati tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' inhibin-B fil-plażma u zjieda fil-konċentrazzjoni ta' FSH fil-plażma. L-effett fuq il-fertilità maskili tal-bniedem mhux magħruf iżda deterjorazzjoni tal-ispermatogenezi ma tistax tiġi eskluża. L-għoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji kliniċi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ambrisentan għandu effett zghir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' ambrisentan (bħal pressjoni baxxa, sturdament, astenja, gheja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu 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

Is-sigurtà ta' ambrisentan ġiet evalwata bħala monoterapija u/jew f'kombinazzjoni fi studji kliniċi ta' aktar minn 1,200 pazjent b'PAH (ara sezzjoni 5.1). L-effetti avversi li nstabu minn studju kliniku ta'

12-il ġimgħa kkontrollat bi placebo huma inklużi taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza.

Hawn taht hija inkluża wkoll informazzjoni minn studji mhux ikkontrollati bi placebo għal żmien itwal (ARIES-E u AMBITION

(kombinazzjoni ma' tadalafile)). Ma kienu identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi mhux magħrufa b'kura fit-tul jew għal ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafile. Il-profil ta' sigurtà f'osservazzjoni aktar fit-tul fi studji mhux kontrollati (medja ta' osservazzjoni ta' 79 ġimgħa), kien simili għal dak osservata fi studji li saru fuq żmien qasir. Dejta ta' farmakovigilanza ta' rutina hija pprezentata wkoll.

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$, $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$), rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$) rari ħafna ($<1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). Għal effetti avversi relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti d-doża aktar għolja ta' ambrisentan. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jikkunsidrawx fatturi oħra bħal tul ta' studju differenti, kondizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa assenjati bbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi jista' ma jirriflettux il-frekwenza ta' effetti avversi li jiġru waqt il-prattika klinika normali. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

	Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)	Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)	Kombinazzjoni ma' tadalafile (AMBITION)
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija (nuqqas fl-emoglobina, nuqqas fil-ematokrit)	Komuni ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. anġjoedima, raxx, ħakk)	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Uġigh ta' ras (li tinkludi uġigh ta' ras minhabba sinus, emikranja)	Komuni ħafna ²	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Sturdament	Komuni ³	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Vista mċajpra, indeboliment viżiv	Mhux magħruf ⁴	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Tinnite	NR	NR	Komuni
Telf tas-smiġh f'daqqa	NR	NR	Mhux komuni
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Insuffiċjenza tal-qalb	Komuni ⁵	Komuni	Komuni
Palpitazzjoni	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna

	Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)	Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)	Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Pressjoni baxxa	Komuni ³	Komuni	Komuni
Fwawar	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Sinkope	Mhux komuni ³	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</i>			
Epistassi	Komuni ³	Komuni	Komuni
Qtugh ta' nifs	Komuni ^{3,6}	Komuni hafna	Komuni hafna
Parti respiratorja ta' fuq (eż. nasali, sinus), kongestjoni, sinużite, nasofaringite, rinite	Komuni ⁷		
Nasofaringite		Komuni hafna	Komuni hafna
Sinużite, rinite		Komuni	Komuni
Kongestjoni nażali		Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Tqalligh, rimettar, dijarea	Komuni ³		
Tqalligh		Komuni hafna	Komuni hafna
Rimettar		Komuni	Komuni hafna
Dijarea		Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh addominali	Komuni	Komuni	Komuni
Stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Hsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni ^{3, 8}	NR	NR
Epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni ^{3, 8}	NR	NR
Żieda fit-transaminases tal-fwied	Komuni ³	NR	NR
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Raxx	NR	Komuni ⁹	Komuni ⁹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>			
Edima periferali, żamma ta' fluwidu	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh/skonfort fis-sider	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Astenja	Komuni ³	Komuni	Komuni
Għeja	Komuni ³	Komuni hafna	Komuni hafna

NR – mhux rapportata

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

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

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

⁴ Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakovigilanza ta' rutina

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

⁶ Kazijiet ta' qtugh ta' nifs li jmur għall-agħar b'etjoloġija mhux ċara ġew irrappurtati ftit wara l-bidu ta' terapija b'ambrisentan.

- ⁷ L-inċidenza ta' kongestjoni fl-immieher kienet relatata mad-doża waqt terapija b'ambrisentan.
- ⁸ Każijiet ta' epatite awtoimmuni, inkluż każijiet ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni, u ħsara fil-fwied kienu rrapportati waqt terapija b'ambrisentan.
- ⁹ Raxx jinkludi raxx bi ħmura, raxx ġeneralizzat, raxx papulari u raxx bil-ħakk

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Nuqqas fl-emoglobina

Wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jeħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' nuqqas fl-emoglobina (anemija) dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan. Matul l-istudji kliniċi ta' 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' $\geq 15\%$ mill-linja bażi u li waqgħat taħt 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

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

Minħabba l-mod li jahdem, 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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

Ambrisentan huwa antagonist ET_A potenti (Ki 0.016 nM) u selettiv ħafna (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'haġna 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. Fiz-żewġ studji, ambrisentan gie miżjud mal-mediċina ta' sapport/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAĦ jew PAĦ assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAĦ-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew zieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata oħra għal PAĦ (e.ż. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamici 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' mixxjet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimġha. Fiz-żewġ studji, il-kura b'ambrisentan irriżultat f' titjib sinifikanti fis-6MWD għal kull doża ta' ambrisentan.

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

Saret analiżi kombinata u speċifikata minn qabel ta' studji ta' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-plaċebo 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-aġar klinikament meta mqabbel ma' plaċebo (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-atriju, zieda ta' sustanzi tal-kura oħra għall-PAĦ u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata zieda 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' plaċebo (0.20 ±8.14; p=0.005). Kura b'ambrisentan wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fl-Indiċi tad-Dispnea Borg (BDI) f' ġimġha 12 (BDI aġġustat bil-plaċebo ta' -1.1 (95% CI: minn -1.8 sa -0.4; p=0.019; grupp tad-doża kombinata)).

Dejta fuq tul ta' żmien

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

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

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan gie 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 ġimġha ta' kura b'ambrisentan, ebda wiehed mill-pazjenti reġistrati ma kellu serum ALT >3× ULN konfermat li kien jeħtieġ li l-kura titwaqqaf permanentement. Matul dan iż-żmien ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu ziedu ambrisentan minn 5 mg sa 10 mg.

L-inċidenza kumulattiva ta' anormalitajiet ta' aminotransferase fis-serum $>3 \times$ 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' 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 oħra

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

Tnaqqis fil-pressjoni sistolika u dijastolika kien irrappurtat b'terapija ta' ambrisentan. Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo li damu 12-il ġimgħa t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika mil-linja bażi sat-tmiem tal-kura kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika 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 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 rispettivament. Ma kienx identifikat thassib iehor fuq is-sigurtà f'dawn il-pazjenti.

Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettag studju tar-riżultati, ta' Fazi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multicentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil 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 $>2 \times$ ULN fil-linja bażi kienu esklużi wkoll.

Fil-linja bażi, 96% tal-pazjenti qatt ma saritlhom qabel xi kura speċifika għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjożi sad-dħul fl-istudju kien ta' 22 jum. Il-pazjenti nbdeu fuq ambrisentan 5 mg u tadalafil 20 mg u kienu titrati sa 40 mg tadalafil fil-ġimgħa 4 u 10 mg ambrisentan fil-ġimgħa 8, sakemm ma kienx hemm kwistjonijiet ta' tollerabilità. It-tul medjan 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 bhala:

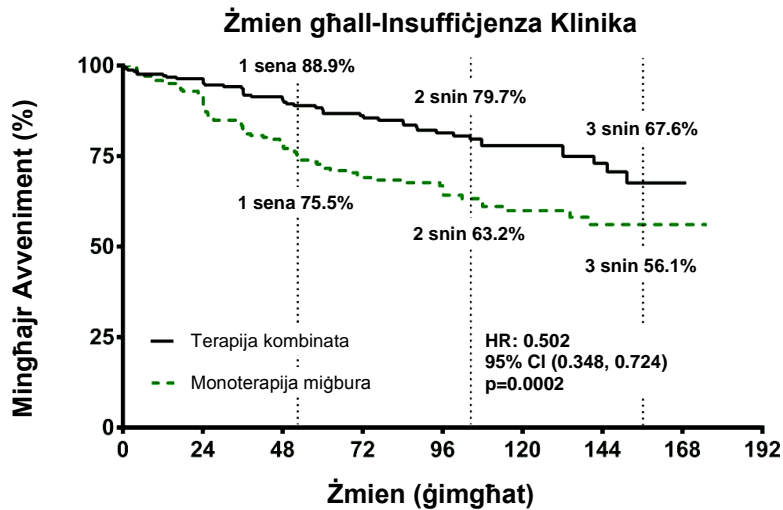
- mewt, jew
- rikoveru l-isptar għall-PAH li tmur għall-agħar,
- progressjoni tal-marda,
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti.

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' 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 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, orijini 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
Monoterapija miġbura:	247	209	155	108	77	49	25

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 bażi sal-gimgha 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapija miġbura	Differenza u Intervall ta' Kunfidenza	valur p
NT-proBNP (tnaqqis %)	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li 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, plaċebo 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-rizultat finali primarju tal- effikaċja ma setgħax jiġi

sodisfatt(studju ARTEMIS- IPF). Disghin avveniment(27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluz dhul l-isptar minhabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment(17%) fil-grupp tal- placebo. Ambrisentan ghalhekk huwa kontra-indikat ghal l-pazjenti b' IPF bi jew minghajr pressjoni sekondarja gholja tal-pulmun(ara sezzjoni 4.3).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ambrisentan jigi assorbit malajr fil-bniedem. Wara li jkun ittiehed mill-halq, koncentrazzjonijiet massimi ta' ambrisentan fil-plazma (C_{max}) jintlahqu tipikament madwar 1.5 sigħat wara t-tehid tad-doża kemm waqt sawma u kemm le. C_{max} u l-erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plazma (AUC) u ž-żmien jizdiedu proporzjonament skont id-doża tul il-medda tad-doża terapewtika. Stat fiss generalment jinkiseb wara 4 ijiem ta' dożagġ ripetut.

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

Distribuzzjoni

Ambrisentan jintrabat hafna mal-proteini tal-plazma. L-irbit mal-proteini fil-plazma *in vitro* ta' ambrisentan kien, bhala medja, 98.8% u indipendenti minn koncentrazzjoni tul il-medda ta' 0.2 – 20 mikrogrammi/mL.

Ambrisentan jintrabat primarjament mal-albumina (96.5%) u ftit anqas minn hekk mal-glikoproteina alpha₁-acid.

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

Bijotrasformazzjoni

Ambrisentan hu ERA mhux sulphonamide (propanoic acid).

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

Dejta *in vitro* tindika li ambrisentan fi 300 μ M irriżulta f'inqas minn inibizzjoni ta' 50% ta' UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (sa 30%) jew ta' enzimi ta' P450 ta' cytochrome 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 (sa 25%). *In vitro*, ambrisentan ma għandu ebda effett inibitorju fuq it-trasportaturi umani f'koncentrazzjonijiet klinikament relevanti, inkluz Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 u NTCP. Barra minn hekk, ambrisentan ma wassalx għall-espressjoni tal-proteini MRP2, Pgp jew BSEP f'epatočiti tal-firien. Meqjusa flimkien, id-dejta *in vitro* tissuggerixxi li ambrisentan f'koncentrazzjonijiet klinikament relevanti (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-ghoti flimkien ma' warfarin m'affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effett ta' dożaġġ ta' 7 ijiem ta' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ambrisentan, u l-effetti ta' dożaġġ ta' 7 ijiem ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' sildenafil ġew investigati f'19-il voluntier b'saħħtu. Bl-eċċezzjoni ta' zieda ta' 13% ta' C_{max} ta' sildenafil wara li nġhata flimkien ma' ambrisentan, ma kien hemm ebda tibdiliet ohra fil-parametri farmakokinetiċi ta' sildenafil, N-desmethyl-sildenafil u ambrisentan. Din iż-żieda żġhira 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-ghoti flimkien ma' tadalafil ma affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

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

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum), u l-effetti ta' dozi ripetuti ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetiċi ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is- C_{max} u $AUC_{(0-t)}$ ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121%, rispettivament) fil-preżenza ta' dozi 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, dozi 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 dozi inizjali ta' rifampicin, kienet osservata zieda temporanja fl- $AUC_{(0-t)}$ ta' ambrisentan (121% u 116% wara l-ewwel u t-tieni doża ta' rifampicin, rispettivament, probabbilment minhabba inibizzjoni ta' OATP minhabba rifampicin. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' ambrisentan sa ġurnata 8, wara it-teħid ta' aktar minn doża waħda ta' rifampicin. Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' ambrisentan (10 mg) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin ġew studjati fuq 15-il voluntier b'saħħtu. Dozi ripetuti ta' ambrisentan wasslu għal żidiet żġħar fl- AUC_{0-last} ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u zieda ta' 29% ta' digoxin C_{max} . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' dozi 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 żġħir fis- C_{max} u $AUC_{(0-∞)}$ għal ethinyl estradiol (8% u 4%, rispettivament), u zieda żġħira għal norethindrone (13% u 14%, rispettivament). Dan it-tibdil fl-espożizzjoni ta' ethinyl estradiol u norethindrone kien wieħed żġħir u għalhekk probabbilment mhux ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Ambrisentan u l-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament fil-bili wara l-metabolizmu fil-fwied u/jew barra mill-fwied. Madwar 22% tad-doża li tinghata tispicča 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-rizultati 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).

Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jghaddix minn proċess ta' metabolizmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tneħħija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija tal-kreatinina instabet li kienet *covariate* statistikament sinifikanti li taffettwa it-tneħħija mill-halq ta' ambrisentan. Id-daqs tat-tnaqqis tal-eliminazzjoni mill-halq hu ta' daqs modest (20 – 40% f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u għalhekk mhux probabbli li jkollu xi rilevanza klinika. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara s-sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Billi ambrisentan jiġi mmetabolizzat primarjament b'glukoronidazzjoni u ossidazzjoni u wara jiġi eliminat fil-bili, u għalhekk l-indeboliment tal-fwied jista' jżid l-espożizzjoni (C_{max} u l-AUC) ta' ambrisentan. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija mill-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 tneħħija 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' vazodilatazzjoni.

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

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

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

Ambrisentan kien klastogeniku meta ttestjat *in vitro* f'konċentrazzjonijiet 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-grieden u l-firien.

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

Ġiet osservata atrofiya tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossiċità u fertilità fil-firien u grieden maskili mingħajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma setgħux jittreggħu 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-percentwal ta' sperm 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-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 miżjuba 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-aħhar tat-tqala sa kemm jibdedw ireddgħu ikkaġuna diversi effetti mhux mixtieqa fuq l-imġieba materna, tnaqqis fin-numru ta' żgħar li baqgħu hajjin u kkawża indeboliment tal-kapaċità riproduttiva fil-frieh (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 nġhataw ambrisentan mill-ħalq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62, sehħ tnaqqis fil-piż tal-mohħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfoloġiku jew fl-imġieba tal-mohħ wara li ġew osservati hsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti sehħew f'esponimenti ta' madwar 1.8 sa 7 darbiet l-esponimenti pedjatriċi fil-bniedem b'10 mg (età 9 sa 15-il sena), abbaži tal-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba għall-popolazzjoni pedjatrika mhijiex mifhuma għalkollox.

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 Inkompatibiltajiet

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

Folji tal-PVC/PVdC

Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita u b'folji ta' doza waħda ta' 30x1 pillola miksija b'rita
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franza

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjenti b'effett maghruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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' 4.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ambrisentan Mylan 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.

Pożoloġija

Monoterapija ta' Ambrisentan

Ambrisentan Mylan għandu jibda jittiehed mill-halq f'doża ta' 5 mg darba kuljum u din tista' tizzied għal 10 mg kuljum li jiddependi mir-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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-Ghola Limitu tan-Normal (>3× 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 jinghata

Huwa rrakkomandat li l-pillola tinbela' shiħa 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 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).

Treddigh (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× 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 ġiex stabbilita f'pazjenti bi klassi funzjonali IV ta' PAH skond WHO. Għandha tiġi kkunsidrata terapija (e.ż. epoprostenol) li hija rakkomandata fl-istadju sever tal-marda jekk il-kondizzjoni klinika tmur għall-aġġar.

Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, hsara fil-fwied u zieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbeda ambrisentan u l-kura m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'valuri ta' linja bażi ta' ALT u/jew AST >3× ULN (ara s-sezzjoni 4.3).

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

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

Koncentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. 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-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fazi 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' kura b'ambrisentan f'pazjenti b'anemija klinikament sinifikanti. Hu rakkomandat li l-livelli tal-emoglobina u/jew l-ematocrit jiġu ċċekkjati 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 kawzi 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' zmien qasir (ara sezzjoni 4.8).

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

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt kura b'ambrisentan, b'żieda fil-piż jew minghajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bhal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb moħbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan gie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadalafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadalafil ingħataw bhala monoterapija (38% u 28%, rispettivament). L-okkorrenza ta' edima kienet l-oġhla fi hdan l-ewwel xahar tal-bidu tal-kura.

Nisa li jista' jkollhom tfal

Kura b'Ambrisentan Mylan 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

Kienet rrapurtati kazi ta' edima pulmonari bi prodotti mediċinali vazodilataturi, bhal 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

Il-pilloli miksija b'rita ta' 10 mg ta' Ambrisentan Mylan 5 mg fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 10 mg ta' Ambrisentan Mylan fihom is-sustanza azo li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129), li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 10 mg ta' Ambrisentan Mylan fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

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

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

Cyclosporine A

L-ġhoti flimkien ta' ambrisentan u cyclosporine A fi stat fess irriżulta f'żieda ta' darbtejn aktar fl-esponiment għal ambrisentan f'voluntiera f'saħħithom. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni kkawżata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metaboliċi 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). Doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom

l-ebda effett fuq l-esponiment għal cyclosporine A, u mhux meħtieg aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

Rifampicin

L-ghoti flimkien ta' rifampicin (inibitur tal-Polipeptida tat-Trasport tal-Anjoni Organici [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphosphoglucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' zieda (bejn wiehed u ieħor 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 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 klinici kkontrollati f'pazjenti b'PAH (ara sezzjoni 5.1). Mhija mistennija ebda interazzjoni speċifika bejn medicina u oħra ma' prostanoids jew ma' stimulatori ta' guanylate cyclase li jdubu abbaži tad-dejta dwar il-bijotrasformazzjoni magħrufa (ara sezzjoni 5.2). Madankollu ma twettaq ebda studju ta' interazzjoni bejn medicina 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' 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 bbazati 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-ħin 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

In vitro, ambrisentan m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq trasportaturi umani f'konċentrazzjonijiet rilevanti klinici, inkluż glikoproteina-P (Pgp), proteina ta' rezistenza għal kanċer tas-sider (BCRP), proteina 2 relatata mar-rezistenza għal aktar minn medicina waħda (MRP2), pompa ta' esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), polipeptidi ta' trasport tal-anjoni organici (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).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

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

Tqala

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

Nisa li jkun fuq ambrisentan għandhom jingħataw parir fuq ir-riskju ta' hsara lil fetu u jekk ikun hemm tqala għandha tinbeda kura ohra (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 jieħdu ambrisentan (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

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 nstabet l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimentali ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-għadd tal-isperma, għoti kroniku ta' ambrisentan kien assoċjat ma' tibdil fil-markaturi tal-ispermatogenezi. Kienu osservati tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' inhibin-B fil-plażma u zjieda fil-koncentrazzjoni ta' FSH fil-plażma. L-effett fuq il-fertilità maskili tal-bniedem mhux magħruf iżda deterjorazzjoni tal-ispermatogenezi ma tistax tiġi eskluża. L-għoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji kliniċi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ambrisentan għandu effett zghir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' ambrisentan (bħal pressjoni baxxa, sturdament, astenja, gheja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu 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 ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas- sigurtà

Is-sigurtà ta' ambrisentan giet evalwata bħala monoterapija u/jew f'kombinazzjoni fi studji kliniċi ta' aktar minn 1,200 pazjent b'PAH (ara sezzjoni 5.1). L-effetti avversi li nstabu minn studju kliniku ta'

12-il ġimgħa kkontrollat bi placebo huma inklużi taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza.

Hawn taht hija inkluża wkoll informazzjoni minn studji mhux ikkontrollati bi placebo għal żmien itwal (ARIES-E u AMBITION

(kombinazzjoni ma' tadalafile)). Ma kienu identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi mhux magħrufa b'kura fit-tul jew għal ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafile. Il-profil ta' sigurtà f'osservazzjoni aktar fit-tul fi studji mhux kontrollati (medja ta' osservazzjoni ta' 79 ġimgħa), kien simili għal dak osservata fi studji li saru fuq żmien qasir. Dejta ta' farmakovigilanza ta' rutina hija pprezentata wkoll.

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$, $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$), rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$) rari ħafna ($<1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). Għal effetti avversi relatati mad-doża l-kategorija ta' frekwenza tirrifletti d-doża aktar għolja ta' ambrisentan. Il-kategoriji ta' frekwenza ma jikkunsidrawx fatturi oħra bħal tul ta' studju differenti, kondizzjonijiet li kienu hemm qabel u karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjent. Il-kategoriji ta' frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa assenjati bbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi jista' ma jirriflettux il-frekwenza ta' effetti avversi li jiġru waqt il-prattika klinika normali. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

	Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)	Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)	Kombinazzjoni ma' tadalafile (AMBITION)
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija (nuqqas fl-emoglobina, nuqqas fil-ematokrit)	Komuni ¹	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. anġjoedima, raxx, ħakk)	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Uġigh ta' ras (li tinkludi uġigh ta' ras minhabba sinus, emikranja)	Komuni ħafna ²	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Sturdament	Komuni ³	Komuni ħafna	Komuni ħafna
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Vista mċajpra, indeboliment viżiv	Mhux magħruf ⁴	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>			
Tinnite	NR	NR	Komuni
Telf tas-smiġh f'daqqa	NR	NR	Mhux komuni
<i>Disturbi fil-qalb</i>			
Insuffiċjenza tal-qalb	Komuni ⁵	Komuni	Komuni
Palpitazzjoni	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna

	Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)	Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)	Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Pressjoni baxxa	Komuni ³	Komuni	Komuni
Fwawar	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Sinkope	Mhux komuni ³	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</i>			
Epistassi	Komuni ³	Komuni	Komuni
Qtugh ta' nifs	Komuni ^{3,6}	Komuni hafna	Komuni hafna
Parti respiratorja ta' fuq (eż. nasali, sinus), kongestjoni, sinużite, nasofaringite, rinite	Komuni ⁷		
Nasofaringite		Komuni hafna	Komuni hafna
Sinużite, rinite		Komuni	Komuni
Kongestjoni nażali		Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Tqalligh, rimettar, dijarea	Komuni ³		
Tqalligh		Komuni hafna	Komuni hafna
Rimettar		Komuni	Komuni hafna
Dijarea		Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh addominali	Komuni	Komuni	Komuni
Stitikezza	Komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>			
Hsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni ^{3, 8}	NR	NR
Epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni ^{3, 8}	NR	NR
Żieda fit-transaminases tal-fwied	Komuni ³	NR	NR
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>			
Raxx	NR	Komuni ⁹	Komuni ⁹
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>			
Edima periferali, żamma ta' fluwidu	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Ugħigh/skonfort fis-sider	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Astenja	Komuni ³	Komuni	Komuni
Għeja	Komuni ³	Komuni hafna	Komuni hafna

NR – mhux rapportata

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

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

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

⁴ Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakovigilanza ta' rutina

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

⁶ Kazijiet ta' qtugh ta' nifs li jmur għall-agħar b'etjoloġija mhux ċara ġew irrappurtati ftit wara l-bidu ta' terapija b'ambrisentan.

- ⁷ L-inċidenza ta' kongestjoni fl-immieher kienet relatata mad-doża waqt terapija b'ambrisentan.
- ⁸ Każijiet ta' epatite awtoimmuni, inkluż każijiet ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni, u ħsara fil-fwied kienu rrapportati waqt terapija b'ambrisentan.
- ⁹ Raxx jinkludi raxx bi ħmura, raxx ġeneralizzat, raxx papulari u raxx bil-ħakk

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Nuqqas fl-emoglobina

Wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jeħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli tad-demem (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' nuqqas fl-emoglobina (anemija) dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan. Matul l-istudji kliniċi ta' 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' $\geq 15\%$ mill-linja bażi u li waqgħat taħt 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

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

Minħabba l-mod li jahdem, 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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

Ambrisentan huwa antagonist ET_A potenti (Ki 0.016 nM) u selettiv ħafna (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'haġna 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. Fiz-żewġ studji, ambrisentan gie miżjud mal-mediċina ta' sapport/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, dijuretiċi ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAĦ jew PAĦ assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAĦ-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew zieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata oħra għal PAĦ (e.ż. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamiċi f'dawn l-istudji.

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

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

Saret analiżi kombinata u speċifikata minn qabel ta' studji ta' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-plaċebo 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-aġar klinikament meta mqabbel ma' plaċebo (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-atriju, zieda ta' sustanzi tal-kura oħra għall-PAĦ u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata zieda 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' plaċebo (0.20 ±8.14; p=0.005). Kura b'ambrisentan wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fl-Indiċi tad-Dispnea Borg (BDI) f' ġimġha 12 (BDI aġġustat bil-plaċebo ta' -1.1 (95% CI: minn -1.8 sa -0.4; p=0.019; grupp tad-doża kombinata)).

Dejta fuq tul ta' żmien

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

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

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan gie 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 ġimġha ta' kura b'ambrisentan, ebda wiehed mill-pazjenti reġistrati ma kellu serum ALT >3× ULN konfermat li kien jeħtieġ li l-kura titwaqqaf permanentement. Matul dan iż-żmien ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu ziedu ambrisentan minn 5 mg sa 10 mg.

L-inċidenza kumulattiva ta' anormalitajiet ta' aminotransferase fis-serum $>3 \times$ 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' 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 oħra

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

Tnaqqis fil-pressjoni sistolika u dijastolika kien irrappurtat b'terapija ta' ambrisentan. Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo li damu 12-il ġimgħa t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika mil-linja bażi sat-tmiem tal-kura kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika 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 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 rispettivament. Ma kienx identifikat thassib iehor fuq is-sigurtà f'dawn il-pazjenti.

Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettag studju tar-riżultati, ta' Fazi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multicentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil 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 $>2 \times$ ULN fil-linja bażi kienu esklużi wkoll.

Fil-linja bażi, 96% tal-pazjenti qatt ma saritlhom qabel xi kura speċifika għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjożi sad-dħul 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 bhala:

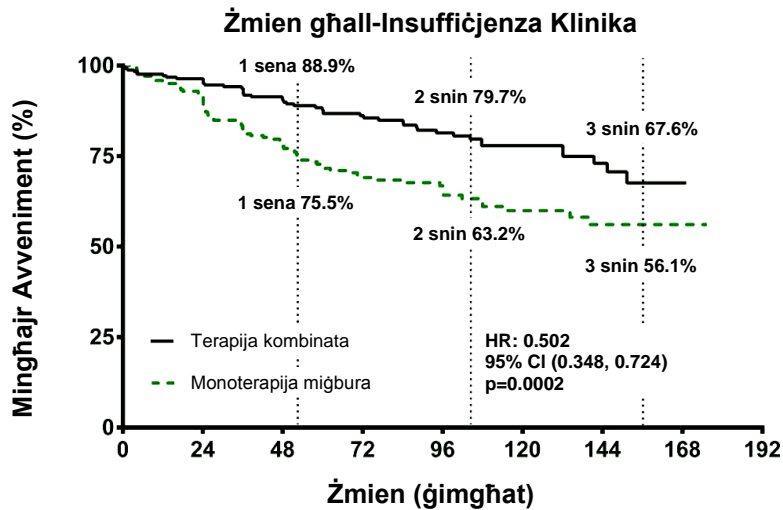
- mewt, jew
- rikoveru l-isptar għall-PAH li tmur għall-agħar,
- progressjoni tal-marda,
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti.

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' 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 metru.

Punti tat-tmiem tal-eżitu

Il-kura b'terapija kombinata rriżultat f'tnaqqis tar-riskju ta' 50% (proorzjon 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-effikaċġa tat-terapija kombinata fuq il-punt ta' tmiem primarju kienet konsistenti fit-tqabbil għall-monoterapija individwali u fis-sottogruppi ta' etajiet, origini 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 bażi sal-gimgha 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapija miġbura	Differenza u Intervall ta' Kunfidenza	valur p
NT-proBNP (tnaqqis %)	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li 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, plaċebo 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). Disghin avveniment(27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluz dhul l-isptar minhabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment(17%) fil-grupp tal- placebo. Ambrisentan ghalhekk huwa kontra-indikat ghal l-pazjenti b' IPF bi jew minghajr pressjoni sekondarja gholja tal-pulmun(ara sezzjoni 4.3).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Ambrisentan jigi assorbit malajr fil-bniedem. Wara li jkun ittiehed mill-halq, koncentrazzjonijiet massimi ta' ambrisentan fil-plazma (C_{max}) jintlahqu tipikament madwar 1.5 sigħat wara t-tehid tad-doża kemm waqt sawma u kemm le. C_{max} u l-erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plazma (AUC) u ž-żmien jizdiedu proporzjonament skont id-doża tul il-medda tad-doża terapewtika. Stat fiss generalment jinkiseb wara 4 ijiem ta' dożagġ ripetut.

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

Distribuzzjoni

Ambrisentan jintrabat hafna mal-proteini tal-plazma. L-irbit mal-proteini fil-plazma *in vitro* ta' ambrisentan kien, bhala medja, 98.8% u indipendenti minn koncentrazzjoni tul il-medda ta' 0.2 – 20 mikrogrammi/mL.

Ambrisentan jintrabat primarjament mal-albumina (96.5%) u ftit anqas minn hekk mal-glikoproteina alpha₁-acid.

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

Bijotrasformazzjoni

Ambrisentan hu ERA mhux sulphonamide (propanoic acid).

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

Dejta *in vitro* tindika li ambrisentan fi 300 μ M irriżulta f'inqas minn inibizzjoni ta' 50% ta' UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (sa 30%) jew ta' enzimi ta' P450 ta' cytochrome 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4 (sa 25%). *In vitro*, ambrisentan ma għandu ebda effett inibitorju fuq it-trasportaturi umani f'koncentrazzjonijiet klinikament relevanti, inkluz 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'koncentrazzjonijiet klinikament relevanti (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-ghoti flimkien ma' warfarin m'affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

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

L-effetti ta' ambrisentan meta jinghata 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-ghoti flimkien ma' tadalafil ma affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' ketoconazole (400 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 10 mg ta' ambrisentan ġew investigati fuq 16 voluntieri b'saħħithom. Esponimenti għal ambrisentan kif imkejjel 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' jinghata flimkien ma' ketoconazole.

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum), u l-effetti ta' dozi ripetuti ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetiċi ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is- C_{max} u $AUC_{(0-t)}$ ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121%, rispettivament) fil-preżenza ta' dozi multipli ta' cyclosporine A. Fuq bażi ta' dan il-bdil, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta tinghata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, dozi 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 dozi inizjali ta' rifampicin, kienet osservata zieda temporanja fl- $AUC_{(0-t)}$ ta' ambrisentan (121% u 116% wara l-ewwel u t-tieni doża ta' rifampicin, rispettivament, probabbilment minhabba inibizzjoni ta' OATP minhabba rifampicin. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' ambrisentan sa ġurnata 8, wara it-teħid ta' aktar minn doża waħda ta' rifampicin. Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' ambrisentan (10 mg) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin ġew studjati fuq 15-il voluntier b'saħħtu. Dozi ripetuti ta' ambrisentan wasslu għal żidiet żgħir fl- AUC_{0-last} ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u zieda ta' 29% ta' digoxin C_{max} . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' dozi 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 $AUC_{(0-∞)}$ għal ethinyl estradiol (8% u 4%, rispettivament), u zieda żghira 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 jitnehhew primarjament fil-bili wara l-metabolizmu fil-fwied u/jew barra mill-fwied. Madwar 22% tad-doża li tinghata tispicča 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-rizultati minn analizi 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).

Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jghaddix minn proċess ta' metabolizmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tneħħija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija tal-kreatinina instabet li kienet *covariate* statistikament sinifikanti li taffettwa it-tneħħija mill-halq ta' ambrisentan. Id-daqs tat-tnaqqis tal-eliminazzjoni mill-halq hu ta' daqs modest (20 – 40% f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u għalhekk mhux probabbli li jkollu xi rilevanza klinika. Madankollu, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara s-sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Billi ambrisentan jiġi mmetabolizzat primarjament b'glukoronidazzjoni u ossidazzjoni u wara jiġi eliminat fil-bili, u għalhekk l-indeboliment tal-fwied jista' jżid l-espożizzjoni (C_{max} u l-AUC) ta' ambrisentan. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija mill-halq instabet li kienet anqas bhala 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 tneħħija 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' vazodilatazzjoni.

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

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

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

Ambrisentan kien klastogeniku meta ttestjat *in vitro* f'konċentrazzjonijiet 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 grieden. Bl-ogħla doża biss kien hemm zieda żgħira ta' fibroadenoma fis-sider, tumor benign, fil-firien irġiel. L-esponiment sistemiku għal ambrisentan fil-firien irġiel b'din id-doża (ibbażat fuq l-AUC fi stat fiss) kien ta' 6 darbiet dak miksub bid- doża klinika ta' 10 mg/kuljum.

Ġiet osservata atrofiya tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossiċità u fertilità fil-firien u grieden maskili mingħajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma setgħux jittreggħu 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-percentwal 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 miżjuba 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 jibdedw ireddgħu ikkaġuna diversi effetti mhux mixtieqa fuq l-imġieba materna, tnaqqis fin-numru ta' żgħar li baqgħu hajjin u kkawża indeboliment tal-kapaċità riproduttiva fil-frieh (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 nġataw ambrisentan mill-ħalq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62, sehħ tnaqqis fil-piż tal-mohħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfoloġiku jew fl-imġieba tal-mohħ wara li ġew osservati hsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti sehħew f'esponimenti ta' madwar 1.8 sa 7 darbiet l-esponimenti pedjatriċi fil-bniedem b'10 mg (età 9 sa 15-il sena), abbażi tal-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba għall-popolazzjoni pedjatrika mhijiex mifhuma għalkollox.

6. TAGHRIF 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 Inkompatibiltajiet

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 kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

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

Folji tal-PVC/PVdC

Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita u b'folji ta' doza waħda ta' 30x1 pillola miksija b'rita
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franza

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija 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**
- 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

Generics (UK) Limited,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Ir-Renju Unit

jew

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

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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament 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 aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini 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 jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH se jiftiehem il-pjan ta' distribuzzjoni mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali qabel it-tnedija tal-prodott f'kull territorju u se jiżgura li l-pazjenti kollha li jieħdu Ambrisentan Mylan ikunu ġew ipprovduti bil-materjali edukattivi rilevanti:

- Card biex Tfakkar lill-Pazjent

Il-card biex tfakkar lill-pazjent għandu jkollha l-messaġġi li ġejjin

- Li Ambrisentan Mylan huwa teratoġeniku fl-annimali
- Li nisa tqal m'għandhomx jieħdu Ambrisentan Mylan
- 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 Mylan jista' jikkawża korriment.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 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

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Franza

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 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

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. 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

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Franza

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folji

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Mylan S.A.S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

Folji

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Mylan S.A.S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Ambrisentan Mylan u għalxiex jintuza

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

Huwa jintuza biex jikkura pazjenti b'ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) fl-adulti. PAH hija pressjoni għolja tad-demem fl-arterji tad-demem (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demem mill-qalb għall-pulmun. F'nies li jbatu minn PAH dawn l-arterji dejjem jidjiequ, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demem minnhom. Dan igiegħel lin-nies iħossuhom għajjiena, storduti u b'nifishom maqtuġh.

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

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

Tihux Ambrisentan Mylan:

- jekk inti **allergiku** għal ambrisentan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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 joqghod fuqu (kontraċezzjoni). Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt 'Tqala'
- jekk qed **tredda**'. Aqra l-informazzjoni taħt 'Treddigh'

- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellem lit-tabib tiegħek biex jiddeċiedi jekk din il-mediċina hijiex tajba għalik
- jekk għandek **ċikatriċi tal-pulmun**, li l-kawża tagħhom mhux magħrufa (fibrozi idjopatika tal-pulmun).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk għandek:

- problemi fil-fwied
- anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demem)
- nefha 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 Mylan huwiex tajjeb għalik.

Ikollok bżonn testijiet tad-demem regolari

Qabel ma tibda tieħu Ambrisentan Mylan, u regolarment waqt li tkun qed tieħdu, it-tabib jeħodlok it-testijiet tad-demem biex jicċekkja:

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

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

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

- nuqqas ta' aptit
- thossok ma tiflahx (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 Mylan 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 Mylan

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

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

Jekk qed tieħu rifampicin (antibijotiku użat biex jikkura infezzjonijiet serji) it-tabib tiegħek se jissorveljak meta tibda tieħu Ambrisentan Mylan 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.

→ **Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek** jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini.

Tqala

Ambrisentan Mylan jista' jagħmel hsara lil trabi mhux imwielda 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 tiehu Ambrisentan Mylan. Kellem lit-tabib tieghek dwar dan.

→ **Tiehux Ambrisentan Mylan jekk inti tqila jew qed tippjana biex tohroġ tqila.**

→ **Jekk tohroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila** waqt li qed tiehu Ambrisentan Mylan, ara lit-tabib tieghek mill-ewwel.

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

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk Ambrisentan Mylan jgħaddix fil-halib tas-sider.

→ **Treddax waqt li tkun qed tiehu** Ambrisentan Mylan. Kellem lit-tabib tieghek dwar dan.

Fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Il-pilloli ta' Ambrisentan Mylan fihom lactose u Allura red (E129)

Il-pilloli ta' Ambrisentan Mylan fihom ammonti żgħar ta' zokkor li jissejjah lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor:

→ **Ikkuntattja lit-tabib tieghek** qabel ma tiehu dan il-prodott medicinali.

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

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

3. Kif għandek tiehu Ambrisentan Mylan

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Ambrisentan Mylan

Id-doża tas-soltu ta' Ambrisentan Mylan 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, tiehux aktar minn pillola ta' 5 mg ta' Ambrisentan Mylan darba kuljum.

Kif għandek tiehu Ambrisentan Mylan

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

Jekk tiehu Ambrisentan Mylan aktar milli suppost

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

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

Jekk tinsa tiehu Ambrisentan Mylan

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

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

Tieqafx tiehu Ambrisentan Mylan mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Reazzjonijiet allergiċi

Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa wiehed minn kull 10** persuni. Għandek mnejn tinnota raxx jew haħk 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 hafna li jista' jaffettwa **aktar minn wiehed minn kull 10** persuni.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Anemija (għadd imnaqqas ta' ċelluli homor tad-demmm)

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

Ipotensjoni (pressjoni baxxa)

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

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

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu

Effetti sekondarji komuni hafna:

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

Flimkien ma' tadalfil (medicina ohra ta' PAH) flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

- fwawar (ħmura tal-ġilda)
- tirremetti (rimettar)
- uġiġħ/skonfort fl-addome

Effetti sekondarji komuni:

- vista mċajpra jew tibdil iehor fil-vista
- ħass ħazin
- riżultati tat-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġħ fl-istonku tiegħek (addome)
- uġiġħ jew dwejjaq fis-sider
- fwawar (ħmura tal-ġilda)
- tirremetti (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*) meta tiehu l-kura kombinata.

Effetti sekondarji mhux komuni:

- hsara fil-fwied
- infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mid-difizi tal-ġisem innifsu (*epatite awtoimmuni*)

Flimkien ma' tadalaflil

- telf f'daqqa tas-smigh.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. 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 mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ambrisentan Mylan

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-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ambrisentan Mylan

Is-sustanza attiva hija ambrisentan.

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose, ara sezzjoni 2, 'Ambrisentan Mylan fih lactose', microcrystalline cellulose (E460i), sodium croscarmellose, magnesium stearate (E570), polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol/PEG, talc (E553b), Allura red (E129), ara sezzjoni 2 'Ambrisentan Mylan fih Allura red (E129)', Indigo carmine (E132)

Kif jidher Ambrisentan Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksija b'rita ta' Ambrisentan Mylan 5 mg (pillola) 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 Mylan 10 mg (pillola) hija pillola roża forma ta' kapsula b' 'M' imnaqqxa fuq naħa waħda u 'AN1' fuq in-naħa l-oħra.

Ambrisentan Mylan issibu bhala pilloli miksija b'rita ta' 5 mg u 10 mg f'pakketti ta' 30 pillola u pakketti ta' folji b'doza wahda ta' 30x1 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Franza

Manifattur

Generics (UK) Limited, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Ir-Renju Unit

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

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

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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