

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

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

Għal-lista sħiħa 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 jingħata**

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

Pożoloġija

Monoterapija ta' Ambrisentan

Ambrisentan Mylan għandu jibda jittiehed mill-ħalq 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 nbdew b'5 mg ambrisentan u b'20 mg tadalafil. Skont it-tollerabilità, id-doża ta' tadalafil żdiedet għal 40 mg wara 4 ġimgħat u 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-krejinina <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-Għola 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'animali 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, titgħaffegħ 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).

Treddiġħ (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-aghhar.

##### Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, ħsara fil-fwied u zieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbada ambrisentan u l-kura m'għandhiex tinbada 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' ħsara fil-fwied u huwa rakkomandat osservazzjoni kull xahar ta' ALT u AST. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw zieda sostenuta, mhux spjegabbli u klinikament sinifikanti ta' ALT u/jew AST, jew jekk zieda f'ALT u/jew AST hija akkumpanjata b'sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied (e.ż. suffejra), għandha titwaqqaf il-kura b'ambrisentan.

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

##### Konċentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. Ħafna mit-tnaqqis kien osservat fl-ewwel 4 ġimgħat ta' kura u l-emoglobina ġeneralment stabilizzat wara. Tnaqqis medju mil-linja bażi (li jvarja minn 0.9 sa 1.2 g/dL) fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 3. Wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li jeħtieġu 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 kawżi ohra ikunu ġew esklużi. L-inciċenja ta' anemija żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadalafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 15%), meta mqabbel mal-inciċenja ta' anemija meta ambrisentan u tadalafil ingħataw bħala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

##### Żamma ta' fluwidu

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

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

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt kura b'ambrisentan, b'żieda fil-piż jew minghajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bħal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb mohbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan gie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadafil ingħataw bħala 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'okkluzżjoni tal-vini tal-pulmun

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

#### L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssoveljati 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 jinibixxi jew jinduċi enzimi tal-metaboliżmu 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-għoti flimkien ta' ambrisentan u cyclosporine A fi stat fiss irriżulta f'żieda ta' darbtejn aktar fl-esponiment għal ambrisentan f'voluntiera f'saħħithom. Dan jista' jkun minhabba l-inibizzjoni kkawzata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metabolici involuti fil-farmakokinetika ta' ambrisentan. Għalhekk id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta jingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Dożi multipli ta' ambrisentan ma kellhom

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

### Rifampicin

L-ġhoti flimkien ta' rifampicin (inibitur tal-Polipeptida tat-Trasport tal-Anjoni Organiċi [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphospho-glucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' żieda (bejn wieħed u iehor ta' darbejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara doži inizjali f'voluntiera f'saħħithom. Madankollu, sa ġurnata 8, l-ġhoti fi stat fiss ta' rifampicin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ambrisentan. Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Inibituri ta' phosphodiesterase

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

### Kuri oħrajn immirati għall-PAH

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

### Kontraċettivi orali

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

### Warfarin

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

### Ketoconazole

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

### L-effett ta' ambrisentan fuq trasportaturi xenobijotiċi

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

Ambrisentan huwa substrat għall-effluss medjat minn Pgp.

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

L-ghoti fi stat fiss ta' ambrisentan f'voluntiera b'sahhithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża wahda 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 riżultat ta' test tat-tqala qabel il-kura ma jġix 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 teratogeniku. 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 oħra (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3).

##### Treddigh

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

##### Fertilità

L-iżvilupp ta' atrofija fit-tubi tat-testikoli f'annimali maskili kien ikkollegat mal-ghoti kroniku ta' ERAs inkluż ambrisentan (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm fl-istudju ARIES E ma 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 żjieda 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-ghoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji klinici.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ambrisentan għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' ambrisentan (bħal pressjoni baxxa, sturdament, astenja, għeja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li 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 ġiet evalwata bħala monoterapija u/jew f'kombinazzjoni fi studji klinici ta' aktar minn 1,200 pazjent b'PAH (ara sezzjoni 5.1). L-effetti avversi li nstabu minn studju kliniku ta'

12-il ġimgha 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' tadalafil)). Ma kienu identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi mhux magħrufa b'kura fit-tul jew għal ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil. Il-profil ta' sigurtà f'osservazzjoni aktar fit-tul fi studji mhux kontrollati (medja ta' osservazzjoni ta' 79 ġimgha), 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 uġiġh ta' ras (inkluż uġiġh ta' ras mis-sinus, emigranja) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, u edima periferali kellha tendenza li tkun aktar severa f'pazjenti ta' ≥65 sena fi studji kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni hafna (>1/10), komuni (>1/100, <1/10), mhux komuni (>1/1,000, <1/100), rari (>1/10,000, <1/1,000) rari hafna (<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-serjeta tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-sug)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)</b>	<b>Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija (nuqqas fl-emoglobina, nuqqas fil-ematokrit)	Komuni <sup>1</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. anġjoedima, raxx, ħakk)	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Uġiġh ta' ras (li tinkludi uġiġh ta' ras minħabba sinus, emikranja)	Komuni hafna <sup>2</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
Sturdament	Komuni <sup>3</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Vista m'cajpra, indeboliment viżiv	Mhux magħruf <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	Komuni	Komuni
Palpitazzjoni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna



	<b>Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)</b>	<b>Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Pressjoni baxxa	Komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Fwawar	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Sinkope	Mhux komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</i>			
Epistassi	Komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Qtugh ta' nifs	Komuni <sup>3,6</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
Parti respiratorja ta' fuq (eż. nasali, sinus), kongestjoni, sinużite, nasofaringite, rinite	Komuni <sup>7</sup>		
Nasofaringite		Komuni hafna	Komuni hafna
Sinużite, rinite		Komuni	Komuni
Kongestjoni nażali		Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Tqalligh, rimettar, dijarea	Komuni <sup>3</sup>		
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>			
Ħsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Żieda fit-transaminases tal-fwied	Komuni <sup>3</sup>	NR	NR
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>			
Raxx	NR	Komuni <sup>9</sup>	Komuni <sup>9</sup>
<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 <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Gheja	Komuni <sup>3</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna

NR – mhux rapportata

<sup>1</sup> Ara sezzjoni 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula'.

<sup>2</sup> Il-frekwenza ta' ugħigh ta' ras dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan.

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

<sup>4</sup> Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakovigilanza ta' rutina

<sup>5</sup> Hafna mill-każijiet irrapportati 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.

<sup>6</sup> Każijiet ta' qtugh ta' nifs li jmur għall-agħar b'etjoloġija mhux ċara ġew irrapportati fiit wara l-bidu ta' terapja b'ambrisentan.

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

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Nuqqas fl-emoglobina

Wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li 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 ġimgħa, ikkontrollati bil-placebo, il-medja ta' koncentrazzjoni ta' emoglobina naqset għal pazjenti fil-gruppi ta' ambrisentan u ndunaw bihom kmieni mir-4 ġimgħa (nuqqas b'0.83 g/dL); il-medja ta' bdil mill-linja bażi dehret li stabbiliet ruħha fuq it-8 ġimgħat ta' wara. Fil-gruppi ta' trattament ta' ambrisentan total ta' 17-il pazjent (6.5%) kellhom nuqqas fl-emoglobina ta'  $\geq 15\%$  mil-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' wġiġh ta' ras, fawra, sturdament, dardir u sadda fl-immieher.

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ambrisentan huwa attiv meta jittiehed mill-ħalq, tal-klassi ta' aċidi propanoici u ERA selettiv għar-riċettur ta' endotelina A (ET<sub>A</sub>). L-endotelina għandha rwol importanti fil-patofisjologija ta' PAH.

Ambrisentan huwa antagonist ET<sub>A</sub> potenti (Ki 0.016 nM) u selettiv ħafna (bejn wieħed u ieħor 4000 darba aktar selettiv għal ET<sub>A</sub> meta mqabbel ma' ET<sub>B</sub>).

Ambrisentan jimblokka s-sottotip tar-riċettur ET<sub>A</sub>, li jinstab l-aktar fuq ċelluli lixxi tal-muskolu vaskulari u ċelluli tal-muskolu tal-qalb. Dan iwaqqaf attivazzjoni medjata mill-endotelina tas-sistema tat-tieni messagġier li jwassal għal vażokonstrizzjoni u proliferazzjoni taċ-ċelluli lixxi tal-muskolu. Is-selettività ta' ambrisentan għal ET<sub>A</sub> fuq ir-riċettur ET<sub>B</sub> hija mistennija li żżomm il-produzzjoni ta' vażodilataturi bħal nitric oxide u prostacyclin li tiġi medjata minn ET<sub>B</sub>.

## Effikaċja klinika u sigurtà

Saru żewġ studji pivali (ARIES 1 u 2), ta' Fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, f'hafna 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-medicina ta' support/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAĦ jew PAĦ assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAĦ-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew żieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata 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'mixjiet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimgħa. 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'ġimgħa 12 meta mqabbla mal-linja bażi kien ta' 30.6 m (95% CI: 2.9 sa 58.3; p=0.008) u 59.4 m (95%CI: minn 29.6 sa 89.3; p<0.001) għall-grupp ta' 5 mg, f'ARIES-1 u 2 rispettivament. It-titjib aġġustat skont il-plaċebo fil-medja ta' 6MWD f'ġimgħa 12 f'pazjenti fil-grupp ta' 10 mg f'ARIES-1 kien ta' 51.4 m (95% CI: minn 26.6 sa 76.2; p<0.001).

Saret analiżi kombinata u speċifikata minn qabel ta' studji ta' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-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-agħar 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-atrju, żieda ta' sustanzi tal-kura oħra għall-PAĦ u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata żieda statistikament sinifikanti (3.41 ±6.96) għal grupp tad-doża kombinata fl-iskala ta' funzjoni fiżika tal-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-Indici tad-Dispnea Borg (BDI) f'ġimgħa 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 irregistrati f'ARIES 1 u 2 kienu eligibbli li jidhlu fi studju ta' estensjoni *open label* fuq tul ta' żmien ARIES E (n=383). L-esponiment medju kkombinat kien madwar 145 ±80 ġimgħat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimgħa. Ir-riżultati finali primarji ewlenin ta' dan l-istudju kienu l-inċidenza u s-severità ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' esponiment fit-tul għal ambrisentan inkluz LFTs tas-serum. Is-sejbiet tas-sigurtà osservati b'esponiment fit-tul għal ambrisentan f'dan l-istudju kienu ġeneralment konsistenti ma' daww osservati fl-istudji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bil-plaċebo.

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

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan 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 ġimgħa ta' kura b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti registrati 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 žiedu 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 ohra

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

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

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

#### Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettaq studju tar-riżultati, ta' Fazi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multiċentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil waħdu, f'500 pazjent PAH li qatt ma ġew ikkurati qabel, randomizzati 2:1:1, rispettivament. L-ebda pazjent ma nġhata plaċebo waħdu. L-analiżi primarja kienet tal-grupp ta' kombinazzjoni kontra l-gruppi ta' monoterapija miġbura. Twettqu wkoll paraguni ta' appoġġ tal-grupp ta' terapija ta' kombinazzjoni meta mqabbel mal-gruppi ta' monoterapija individwali. Il-pazjenti b'anemija sinifikanti, zamma 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 saritilhom qabel xi kura speċifika għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjożi sad-dhul 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 bħala:

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

L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 54 sena (SD 15; medda ta' 18 – 75 sena). 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, oriġini etnika, reġjun ġeografiku, etjoloġija (iPAH/hPAH u PAH-CTD). L-effett kien sinifikanti kemm għall-pazjenti FC II kif ukoll dawk FC III.

Figura 1

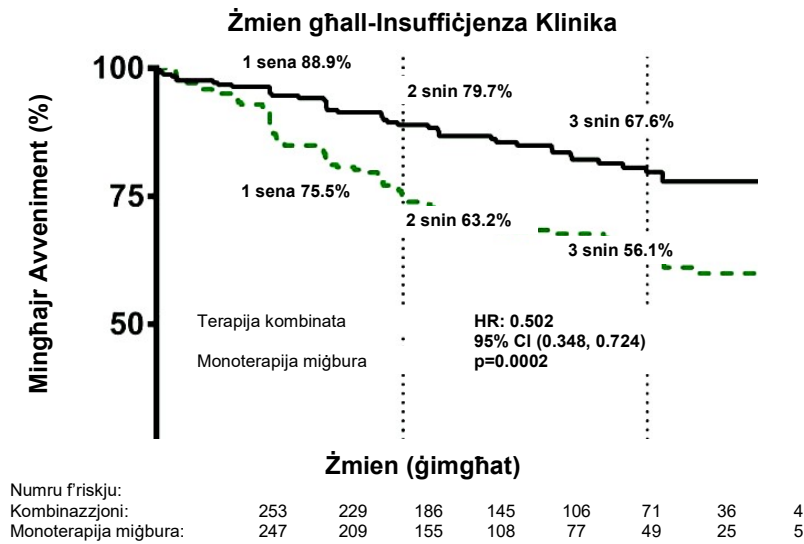


Tabella 1

	<b>Ambrisentan + Tadalafil (N=253)</b>	<b>Monoterapija Miġbura (N=247)</b>	<b>Monoterapija ta' Ambrisentan (N=126)</b>	<b>Monoterapija b'Tadalafil (N=121)</b>
<b>Hin sal-Ewwel Avveniment ta' Insuffiċjenza Klinika (Aġġudikat)</b>				
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
<b>Komponent bħala l-Ewwel Avveniment ta' Insuffiċjenza Klinika (Aġġudikat)</b>				
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)
<b>Żmien għall-Ewwel Rikoveru l-Isptar għal PAH li tmur għall-agħar (Aġġudikat)</b>				
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-ġimgha 24)	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	<b>Monoterapija miġbura</b>	Differenza u Intervall ta' Kunfidenza	valur p
NT-proBNP (tnaqqis %)	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li jilhqur rispons kliniku sodisfaċenti fil-ġimgha 24	39	29	Proporzjon ta' probabbiltà 1.56; 95% CI: 1.05, 2.32	p=0.026
6MWD (metri, bidla medjana)	49.0	23.8	22.75 m; 95% CI: 12.00, 33.50	p<0.0001

Fibrozi idjopatika tal-pulmun

Twettaq studju fuq 492 pazjent( ambrisentan N=329, placebo N=163) b'fibrozi idjopatika tal-pulmun (IPF), li 11% minnhom kellhom pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun(WHO grupp 3), iżda dan kien imwaqqaf kmieni meta kien determinat li r-riżultat finali primarju tal- effikaċja ma setgħax jiġi

sodisfatt(studju ARTEMIS- IPF). Disgħin avveniment(27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluż dħul l-isptar minħabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment(17%) fil-grupp tal- placebo. Ambrisentan għalhekk huwa kontra-indikat għal l-pazjenti b' IPF bi jew mingħajr pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun(ara sezzjoni 4.3).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

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

### Distribuzzjoni

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

Ambrisentan jintrabat primarjament mal-albumina (96.5%) u f'it anqas minn hekk mal-glikoproteina alpha<sub>1</sub>-acid.

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

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

L-effetti ta' ambrisentan fi stat fiss (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' doża waħda ta' warfarin (25 mg) kif imkejla b'PT u INR ġew investigati fuq 20 voluntier b'saħħtu. Ambrisentan ma kellu l-ebda effetti ta' rilevanza klinika fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' warfarin. Bl-istess mod, l-ġhoti 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 oħra fil-parametri farmakokinetiċi ta' sildenafil, N-desmethyl-sildenafil u ambrisentan. Din iż-żieda żgħira ta'  $C_{max}$  f'sildenafil mhijiex meqjusa ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-effetti ta' doži ripetuti ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum), u l-effetti ta' doži ripetuti ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is- $C_{max}$  u AUC<sub>(0-t)</sub> ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121%, rispettivament) fil-preżenza ta' doži multipli ta' cyclosporine A. Fuq bażi ta' dan il-bdil, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' cyclosporine A, u ma hemm l-ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

L-effetti ta' dożaġġ akut u ripetut ta' rifampicin (600 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Wara doži inizjali ta' rifampicin, kienet osservata zieda temporanja fl-AUC<sub>(0-t)</sub> ta' ambrisentan (121% u 116% wara l-ewwel u t-tieni doża ta' rifampicin, rispettivament, probabbilment minħabba inibizzjoni ta' OATP minħabba rifampicin. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' ambrisentan sa ġurnata 8, wara it-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' doži ripetuti ta' ambrisentan (10 mg) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin ġew studjati fuq 15-il voluntier b'saħħtu. Doži ripetuti ta' ambrisentan wasslu għal zidiet żgħar fl-AUC<sub>0-last</sub> ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u zieda ta' 29% ta' digoxin  $C_{max}$ . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' doži ripetuti ta' ambrisentan ma kinitx meqjusa ta' rilevanza klinika, u ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

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



## Eliminazzjoni

Ambrisentan u l-metaboliti tiegħu 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-riżultati minn analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'PAH, il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma gietx influwenzata sostanzjalment mis-sess jew mill-età (ara sezzjoni 4.2).

## Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jghaddix minn proċess ta' metabolizmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tnehhija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F'analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija tal-kreatinina instabet li kienet *covariate* statistikament sinifikanti li taffettwa it-tnehhija 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'analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija mill-halq instabet li kienet anqas bħala funzjoni ta' livelli dejjem jizdiedu ta' bilirubin. Madankollu, l-effett ta' bilirubin kien ta' kobor modest (meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'bilirubin ta' 0.6 mg/dl, pazjent b'bilirubin għoli ta' 4.5mg/dl kien ikollu tnehhija ta' madwar 30% inqas ta' ambrisentan). Il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma gietx studjata f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew minghajr ċirrozi). Għalhekk, ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'*aminotransferases* klinikament u b'mod sinifikanti għolja fil-fwied ( $>3 \times$  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 wahda għolja ta' ambrisentan (i.e. doża eċċessiva) tista' tbaxxi l-pressjoni arterjali u jkollha l-potenzjal li tikkawża pressjoni baxxa u sintomi relatati ma' vażodilatazzjoni.

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

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

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

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fi studji orali ta' sentejn f'firien u ġrieden. Bl-ogħla doża biss kien hemm zieda żgħira ta' fibroadenoma fis-sider, tumor 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 darbjet dak miksub bid- doża klinika ta' 10 mg/kuljum.

Ġiet osservata atrofiġa tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossiċità u fertilità fil-firien u ġrieden maskili mingħajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma setgħux jittreġġu lura għal kollox waqt il-perjodu mingħajr dożaġġ evalwat. Madankollu ma kinux osservati bdil fit-testikoli fi studji fi klieb sa tul ta' 39 ġimgħa b'esponiment ta' 35 darba dak osservat fil-bniedem ibbażat fuq AUC. Fil-firien irġiel, ambrisentan ma kellu l-ebda effetti fuq il-motilità tal-isperma f'kull doża ttestjata (sa 300 mg/kg/jum). Tnaqqis żgħir (<10%) fil-perċentwal ta' sperm normali mill-punt morfoloġiku ġie nnutat b'doża ta' 300 mg/kg/jum iżda mhux b'doża ta' 100 mg/kg/jum (>9 darbjet 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-halq fid-doži kollha ttestjati. Barra minn hekk, l-istudju fuq il-firien wera inċidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali, anormalitajiet fit-tirojde u t-timu, ossifikazzjoni tal-għadma bażifenojde, u l-okkorrenza tal-arterja umbilicali misjuba fuq ix-xellug tal-borża tal-awrina minflok fuq il-lemin. Teratoġeniċità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

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

F'firien żgħar li ngħataw ambrisentan mill-halq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62, seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfoloġiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati ħsejjes mat-teħid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew f'esponimenti ta' madwar 1.8 sa 7 darbjet 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 idroliżżat)  
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' doża waħda ta' 30x1 jew 60x1 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 ieħor**

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

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

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

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

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2019

Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

### Eċċipjenti b'effett magħruf:

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-ħalq 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 nbdew b'5 mg ambrisentan u b'20 mg tadalafil. Skont it-tollerabilità, id-doża ta' tadalafil żdiedet għal 40 mg wara 4 ġimgħat u 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-krejinina <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-Għola 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'animali 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, titgħaffegħ jew tintmagħhad.

### **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).

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

##### Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, ħsara fil-fwied u zieda fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu evalwati l-*aminotransferases* (ALT u AST) tal-fwied qabel jinbeda ambrisentan u 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' ħsara fil-fwied u huwa rakkomandat osservazzjoni kull xahar ta' ALT u AST. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw zieda sostenuta, mhux spjegabbli u klinikament sinifikanti ta' ALT u/jew AST, jew jekk zieda f'ALT u/jew AST hija akkumpanjata b'sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied (e.ż. suffejra), għandha titwaqqaf il-kura b'ambrisentan.

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

##### Konċentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. Ħafna mit-tnaqqis kien osservat fl-ewwel 4 ġimgħat ta' kura u l-emoglobina ġeneralment stabilizzat wara. Tnaqqis medju mil-linja bażi (li jvarja minn 0.9 sa 1.2 g/dL) fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 3. Wara t-tqegħid fis-suq, kienu 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 kawżi ohra ikunu ġew esklużi. L-inciċenża ta' anemija żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadalafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 15%), meta mqabbel mal-inciċenża ta' anemija meta ambrisentan u tadalafil inġhataw bħala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

##### Żamma ta' fluwidu

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

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

Jekk tiżviluppa żamma ta' fluwidu klinikament sinifikanti waqt kura b'ambrisentan, b'żieda fil-piż jew minghajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bħal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb mohbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan gie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 45%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' edima periferali meta ambrisentan u tadafil ingħataw bħala 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 vażodilataturi, bħal ERAs, meta ntużaw f'pazjenti b'mard okklussiv tal-vini tal-pulmun. Konsegwentement, jekk pazjenti b'PAH jiżviluppaw edima pulmonari akuta meta jingħataw ambrisentan, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' mard okklussiv tal-vini tal-pulmun.

#### L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssoveljati 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 jinibixxi jew jinduċi enzimi tal-metaboliżmu 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-għoti flimkien ta' ambrisentan u cyclosporine A fi stat fiss irriżulta f'żieda ta' darbtejn aktar fl-esponiment għal ambrisentan f'voluntiera f'saħħithom. Dan jista' jkun minhabba l-inibizzjoni kkawzata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metabolici involuti fil-farmakokinetika ta' ambrisentan. Għalhekk id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta jingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Dożi multipli ta' ambrisentan ma kellhom

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

### Rifampicin

L-ghoti flimkien ta' rifampicin (inibitur tal-Polipeptida tat-Trasport tal-Anjoni Organici [OATP], induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19, u induttur ta' P-gp u ta' uridine-diphospho-glucuronosyltransferases [UGTs]) kien assoċjat ma' żieda (bejn wieħed u iehor ta' darbtejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara doži inizjali f'voluntiera f'saħħithom. Madankollu, sa ġurnata 8, l-ghoti fi stat fiss ta' rifampicin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ambrisentan. Pazjenti fuq 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 rakkomandat li tingħata attenzjoni f'każ li jingħataw flimkien.

### Kontraċettivi orali

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

### Warfarin

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

### Ketoconazole

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

### L-effett ta' ambrisentan fuq trasportaturi xenobijotiċi

*In vitro*, ambrisentan m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq trasportaturi umani f'koncentrazzjonijiet rilevanti klinici, inkluż glikoproteina-P (Pgp), proteina ta' reżistenza għal kanċer tas-sider (BCRP), proteina 2 relatata mar-reżistenza 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-ghoti fi stat fiss ta' ambrisentan f'voluntiera b'sahhithom 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 riżultat ta' test tat-tqala qabel il-kura ma jġix negattiv u jekk ma jintużax kontraċettiv affidabbli. Huwa irakkomandat li jsir test tat-tqala kull xahar waqt kura b'ambrisentan.

##### Tqala

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

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

##### Treddigh

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

##### Fertilità

L-iżvilupp ta' atrofija fit-tubi tat-testikoli f'animali maskili kien ikkollegat mal-ghoti 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 żjieda 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-ghoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji klinici.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ambrisentan għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' ambrisentan (bħal pressjoni baxxa, sturdament, astenja, għeja) għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq kompiti li 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 ġiet evalwata bħala monoterapija u/jew f'kombinazzjoni fi studji klinici ta' aktar minn 1,200 pazjent b'PAH (ara sezzjoni 5.1). L-effetti avversi li nstabu minn studju kliniku ta'

12-il ġimgha 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' tadalafil)). Ma kienu identifikati l-ebda reazzjonijiet avversi mhux magħrufa b'kura fit-tul jew għal ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil. Il-profil ta' sigurtà f'osservazzjoni aktar fit-tul fi studji mhux kontrollati (medja ta' osservazzjoni ta' 79 ġimgha), 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 uġiġh ta' ras (inkluż uġiġh ta' ras mis-sinus, emigranja) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, u edima periferali kellha tendenza li tkun aktar severa f'pazjenti ta' ≥65 sena fi studji kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni hafna (>1/10), komuni (>1/100, <1/10), mhux komuni (>1/1,000, <1/100), rari (>1/10,000, <1/1,000) rari hafna (<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-serjeta tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-sug)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)</b>	<b>Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>			
Anemija (nuqqas fl-emoglobina, nuqqas fil-ematokrit)	Komuni <sup>1</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>			
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. anġjoedima, raxx, ħakk)	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>			
Uġiġh ta' ras (li tinkludi uġiġh ta' ras minħabba sinus, emikranja)	Komuni hafna <sup>2</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
Sturdament	Komuni <sup>3</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>			
Vista m'cajpra, indeboliment viżiv	Mhux magħruf <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	Komuni	Komuni
Palpitazzjoni	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna

	<b>Ambrisentan (ARIES-C u wara t-tqeghid fis-suq)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION u ARIES-E)</b>	<b>Kombinazzjoni ma' tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Disturbi vaskulari</i>			
Pressjoni baxxa	Komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Fwawar	Komuni	Komuni	Komuni hafna
Sinkope	Mhux komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali</i>			
Epistassi	Komuni <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Qtugh ta' nifs	Komuni <sup>3,6</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna
Parti respiratorja ta' fuq (eż. nasali, sinus), kongestjoni, sinużite, nasofaringite, rinite	Komuni <sup>7</sup>		
Nasofaringite		Komuni hafna	Komuni hafna
Sinużite, rinite		Komuni	Komuni
Kongestjoni nażali		Komuni hafna	Komuni hafna
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>			
Tqalligh, rimettar, dijarea	Komuni <sup>3</sup>		
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>			
Ħsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4)	Mhux komuni <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Żieda fit-transaminases tal-fwied	Komuni <sup>3</sup>	NR	NR
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>			
Raxx	NR	Komuni <sup>9</sup>	Komuni <sup>9</sup>
<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 <sup>3</sup>	Komuni	Komuni
Gheja	Komuni <sup>3</sup>	Komuni hafna	Komuni hafna

NR – mhux rapportata

<sup>1</sup> Ara sezzjoni 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula'.

<sup>2</sup> Il-frekwenza ta' ugħigh ta' ras dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan.

<sup>3</sup> Dejta derivata minn farmakoviġilanza ta' rutina u frekwenzi bbażati fuq esperjenza minn prova klinika kkontrollata bil-plaċebo.

<sup>4</sup> Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakoviġilanza ta' rutina

<sup>5</sup> Hafna mill-każijiet irrapportati ta' insuffiċjenza tal-qalb kienu assoċjati ma' żamma ta' fluwidu. Dejta derivata minn sorveljanza ta' farmakoviġilanza ta' rutina, frekwenzi ibbażati fuq immudellar statistiku ta' dejta minn prova klinika kkontrollata bil-plaċebo.

<sup>6</sup> Każijiet ta' qtugh ta' nifs li jmur għall-agħar b'etjoloġija mhux ċara ġew irrapportati fiit wara l-bidu ta' terapija b'ambrisentan.

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

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Nuqqas fl-emoglobina

Wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' anemija li 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 ġimgħa, ikkontrollati bil-placebo, il-medja ta' koncentrazzjoni ta' emoglobina naqset għal pazjenti fil-gruppi ta' ambrisentan u ndunaw bihom kmieni mir-4 ġimgħa (nuqqas b'0.83 g/dL); il-medja ta' bdil mill-linja bażi dehret li stabbiliet ruhha fuq it-8 ġimgħat ta' wara. Fil-gruppi ta' trattament ta' ambrisentan total ta' 17-il pazjent (6.5%) kellhom nuqqas fl-emoglobina ta'  $\geq 15\%$  mil-linja bażi u li waqgħat taħt il-limitu l-aktar baxx tan-normal

### 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' wġiġh ta' ras, fawra, sturdament, dardir u sadda fl-immieher.

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ambrisentan huwa attiv meta jittiehed mill-ħalq, tal-klassi ta' aċidi propanoici u ERA selettiv għar-riċettur ta' endotelina A (ET<sub>A</sub>). L-endotelina għandha rwol importanti fil-patofisjologija ta' PAH.

Ambrisentan huwa antagonist ET<sub>A</sub> potenti (Ki 0.016 nM) u selettiv ħafna (bejn wieħed u ieħor 4000 darba aktar selettiv għal ET<sub>A</sub> meta mqabbel ma' ET<sub>B</sub>).

Ambrisentan jimblokka s-sottotip tar-riċettur ET<sub>A</sub>, 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<sub>A</sub> fuq ir-riċettur ET<sub>B</sub> hija mistennija li żżomm il-produzzjoni ta' vażodilataturi bħal nitric oxide u prostacyclin li tiġi medjata minn ET<sub>B</sub>.

## Effikaċja klinika u sigurtà

Saru żewġ studji pivali (ARIES 1 u 2), ta' Fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, f'hafna 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-medicina ta' support/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, diuretici ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li ħadu sehem kellhom IPAĦ jew PAĦ assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAĦ-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew żieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata 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'mixjiet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il ġimgħa. 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'ġimgħa 12 meta mqabbla mal-linja bażi kien ta' 30.6 m (95% CI: 2.9 sa 58.3; p=0.008) u 59.4 m (95%CI: minn 29.6 sa 89.3; p<0.001) għall-grupp ta' 5 mg, f'ARIES-1 u 2 rispettivament. It-titjib aġġustat skont il-plaċebo fil-medja ta' 6MWD f'ġimgħa 12 f'pazjenti fil-grupp ta' 10 mg f'ARIES-1 kien ta' 51.4 m (95% CI: minn 26.6 sa 76.2; p<0.001).

Saret analiżi kombinata u speċifikata minn qabel ta' studji ta' Fażi 3 (ARIES C). It-titjib aġġustat skont il-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-agħar 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, dhul l-isptar minhabba PAĦ, septostomija tal-atrju, żieda ta' sustanzi tal-kura oħra għall-PAĦ u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata żieda statistikament sinifikanti (3.41 ±6.96) għal grupp tad-doża kombinata fl-iskala ta' funzjoni fiżika tal-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-Indici tad-Dispnea Borg (BDI) f'ġimgħa 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 irregistrati f'ARIES 1 u 2 kienu eligibbli li jidhlu fi studju ta' estensjoni *open label* fuq tul ta' żmien ARIES E (n=383). L-esponiment medju kkombinat kien madwar 145 ±80 ġimgħat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimgħa. Ir-riżultati finali primarji ewlenin ta' dan l-istudju kienu l-inċidenza u s-severità ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' esponiment fit-tul għal ambrisentan inkluz LFTs tas-serum. Is-sejbiet tas-sigurtà osservati b'esponiment fit-tul għal ambrisentan f'dan l-istudju kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji ta' 12-il ġimgħa kkontrollati bil-plaċebo.

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

Fi studju *open label* (AMB222), ambrisentan 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 ġimgħa ta' kura b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti registrati 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 žiedu 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 ohra

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

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

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

#### Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadalafil

Twettaq studju tar-riżultati, ta' Fazi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multiċentriku (AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadalafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadalafil waħdu, f'500 pazjent PAH li qatt ma ġew ikkurati qabel, randomizzati 2:1:1, rispettivament. L-ebda pazjent ma nġhata plaċebo waħdu. L-analiżi primarja kienet tal-grupp ta' kombinazzjoni kontra l-gruppi ta' monoterapija miġbura. Twettqu wkoll paraguni ta' appoġġ tal-grupp ta' terapija ta' kombinazzjoni meta mqabbel mal-gruppi ta' monoterapija individwali. Il-pazjenti b'anemija sinifikanti, zamma 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 saritilhom qabel xi kura speċifika għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjozi sad-dhul 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 bħala:

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

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

## Punti tat-tmiem tal-eżitu

Il-kura b'terapija kombinata rriżultat f'tnaqqis tar-riskju ta' 50% (proporzjon tal-periklu [HR] 0.502; 95% CI: 0.348 sa 0.724; p=0.0002) tal-punti ta' tmiem tal-insuffiċjenza klinika tal-komposti saż-żjara tal-valutazzjoni finali meta mqabbel mal-grupp miġbur ta' monoterapija [Figura 1 u Tabella 1]. L-effett tat-terapija kien immexxi minn tnaqqis ta' 63% f'rikoveri l-isptar fuq terapija kombinata, kien stabbilit fi stadju bikri u nżamm. L-effikaċja tat-terapija kombinata fuq il-punt ta' tmiem primarju kienet konsistenti fit-tqabbil għall-monoterapija individwali u fis-sottogruppi ta' etajiet, oriġini etnika, reġjun ġeografiku, etjoloġija (iPAH/hPAH u PAH-CTD). L-effett kien sinifikanti kemm għall-pazjenti FC II kif ukoll dawk FC III.

Figura 1

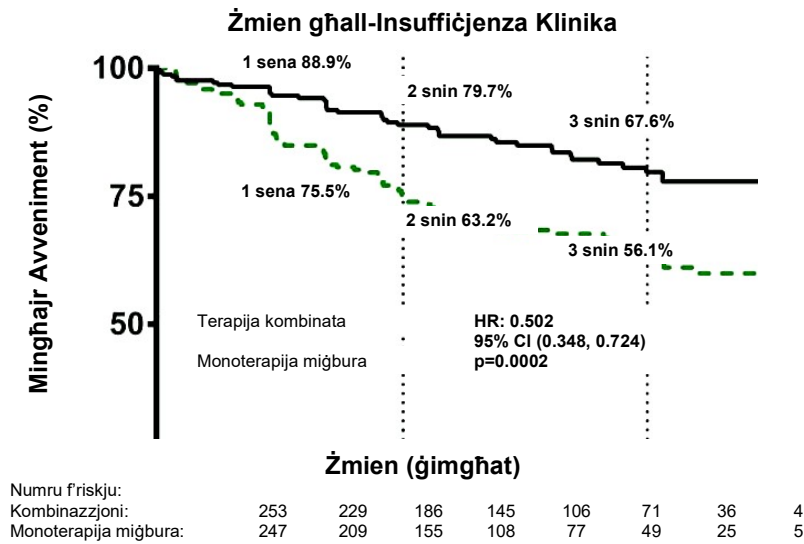


Tabella 1

	<b>Ambrisentan + Tadalafil (N=253)</b>	<b>Monoterapija Miġbura (N=247)</b>	<b>Monoterapija ta' Ambrisentan (N=126)</b>	<b>Monoterapija b'Tadalafil (N=121)</b>
<b>Hin sal-Ewwel Avveniment ta' Insuffiċjenza Klinika (Aġġudikat)</b>				
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
<b>Komponent bħala l-Ewwel Avveniment ta' Insuffiċjenza Klinika (Aġġudikat)</b>				
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)
<b>Żmien għall-Ewwel Rikoveru l-Isptar għal PAH li tmur għall-agħar (Aġġudikat)</b>				
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-ġimgha 24)	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	<b>Monoterapija miġbura</b>	Differenza u Intervall ta' Kunfidenza	valur p
NT-proBNP (tnaqqs %) )	-67.2	-50.4	% differenza -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% tal-individwi li jilhqur rispons kliniku sodisfaċenti fil-ġimgha 24	39	29	Proporzjon ta' probabbiltà 1.56; 95% CI: 1.05, 2.32	p=0.026
6MWD (metri, bidla medjana)	49.0	23.8	22.75 m; 95% CI: 12.00, 33.50	p<0.0001

Fibrozi idjopatika tal-pulmun

Twettaq studju fuq 492 pazjent( ambrisentan N=329, placebo N=163) b'fibrozi idjopatika tal-pulmun (IPF), li 11% minnhom kellhom pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun(WHO grupp 3), iżda dan kien imwaqqaf kmieni meta kien determinat li r-riżultat finali primarju tal- effikaċja ma setghax jiġi



sodisfatt(studju ARTEMIS- IPF). Disgħin avveniment(27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluż dħul l-isptar minħabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment(17%) fil-grupp tal- placebo. Ambrisentan għalhekk huwa kontra-indikat għal l-pazjenti b' IPF bi jew mingħajr pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun(ara sezzjoni 4.3).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

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

### Distribuzzjoni

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

Ambrisentan jintrabat primarjament mal-albumina (96.5%) u f'it anqas minn hekk mal-glikoproteina alpha<sub>1</sub>-acid.

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

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

L-effetti ta' ambrisentan fi stat fiss (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' doża waħda ta' warfarin (25 mg) kif imkejla b'PT u INR ġew investigati fuq 20 voluntier b'saħħtu. Ambrisentan ma kellu l-ebda effetti ta' rilevanza klinika fuq il-farmakokinetika jew il-farmakodinamika ta' warfarin. Bl-istess mod, l-ġhoti 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' żieda ta' 13% ta'  $C_{max}$  ta' sildenafil wara li nġhata flimkien ma' ambrisentan, ma kien hemm ebda tibdiliet oħra fil-parametri farmakokinetiċi ta' sildenafil, N-desmethyl-sildenafil u ambrisentan. Din iż-żieda 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-ġhoti flimkien ma' tadalafil ma affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

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

L-effetti ta' doži ripetuti ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum), u l-effetti ta' doži ripetuti ta' ambrisentan (5 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is- $C_{max}$  u AUC<sub>(0-t)</sub> ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121%, rispettivament) fil-preżenza ta' doži multipli ta' cyclosporine A. Fuq bażi ta' dan il-bdil, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' cyclosporine A, u ma hemm l-ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

L-effetti ta' dożaġġ akut u ripetut ta' rifampicin (600 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Wara doži inizjali ta' rifampicin, kienet osservata żieda temporanja fl-AUC<sub>(0-t)</sub> ta' ambrisentan (121% u 116% wara l-ewwel u t-tieni doża ta' rifampicin, rispettivament, probabbilment minħabba inibizzjoni ta' OATP minħabba rifampicin. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' ambrisentan sa ġurnata 8, wara it-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' doži ripetuti ta' ambrisentan (10 mg) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin ġew studjati fuq 15-il voluntier b'saħħtu. Doži ripetuti ta' ambrisentan wasslu għal żidiet żġħar fl-AUC<sub>0-last</sub> ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u żieda ta' 29% ta' digoxin  $C_{max}$ . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' doži ripetuti ta' ambrisentan ma kinitx meqjusa ta' rilevanza klinika, u ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' dożaġġ ta' 12-il ġurnata b'ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' kontraċettiv orali li fih ethinyl estradiol (35 µg) u norethindrone (1 mg) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom nisa. Kien hemm tnaqqis żġħir fis- $C_{max}$  u AUC<sub>(0-∞)</sub> għal ethinyl estradiol (8% u 4%, rispettivament), u żieda żġhira 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-riżultati minn analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'PAH, il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma gietx influwenzata sostanzjalment mis-sess jew mill-età (ara sezzjoni 4.2).

## Indeboliment tal-kliewi

Ambrisentan ma jgħaddix minn proċess ta' metabolizmu sinifikanti tal-kliewi jew ta' tnehhija (eskrezzjoni) mill-kliewi. F'analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija tal-kreatinina instabet li kienet *covariate* statistikament sinifikanti li taffettwa it-tnehhija 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'analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tnehhija mill-halq instabet li kienet anqas bħala funzjoni ta' livelli dejjem jizdiedu ta' bilirubin. Madankollu, l-effett ta' bilirubin kien ta' kobor modest (meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'bilirubin ta' 0.6 mg/dl, pazjent b'bilirubin għoli ta' 4.5mg/dl kien ikollu tnehhija ta' madwar 30% inqas ta' ambrisentan). Il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma gietx studjata f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew minghajr ċirrozi). Għalhekk, ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'*aminotransferases* klinikament u b'mod sinifikanti għolja fil-fwied ( $>3 \times$  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 wahda għolja ta' ambrisentan (i.e. doża eċċessiva) tista' tbaxxi l-pressjoni arterjali u jkollha l-potenzjal li tikkawża pressjoni baxxa u sintomi relatati ma' vażodilatazzjoni.

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

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

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

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku fi studji orali ta' sentejn f'firien u ġrieden. Bl-ogħla doża biss kien hemm zieda żgħira ta' fibroadenoma fis-sider, tumor 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 darbjet dak miksub bid- doża klinika ta' 10 mg/kuljum.

Ġiet osservata atrofiġa tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' tossiċità u fertilità fil-firien u ġrieden maskili mingħajr margini ta' sigurtà. Il-bdil fit-testikoli ma setgħux jittreġġu lura għal kollox waqt il-perjodu mingħajr dożaġġ evalwat. Madankollu ma kinux osservati bdil fit-testikoli fi studji fi klieb sa tul ta' 39 ġimgħa b'esponiment ta' 35 darba dak osservat fil-bniedem ibbażat fuq AUC. Fil-firien irġiel, ambrisentan ma kellu l-ebda effetti fuq il-motilità tal-isperma f'kull doża ttestjata (sa 300 mg/kg/jum). Tnaqqis żgħir (<10%) fil-perċentwal ta' sperm normali mill-punt morfoloġiku ġie nnutat b'doża ta' 300 mg/kg/jum iżda mhux b'doża ta' 100 mg/kg/jum (>9 darbjet 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-halq fid-doži kollha ttestjati. Barra minn hekk, l-istudju fuq il-firien wera inċidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali, anormalitajiet fit-tirojde u t-timu, ossifikazzjoni tal-għadma bażifenojde, u l-okkorrenza tal-arterja umbilicali misjuba fuq ix-xellug tal-borża tal-awrina minflok fuq il-lemin. Teratoġeniċità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

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

F'firien żgħar li ngħataw ambrisentan mill-halq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62, seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfoloġiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati ħsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew f'esponimenti ta' madwar 1.8 sa 7 darbjet 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 idroliżżat)  
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' doża waħda ta' 30x1 jew 60x1 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 ieħor**

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

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

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

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

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2019

Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

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

jew

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

jew

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

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-medicini.

## **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-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

L-MAH se jiftiehem il-pjan ta' distribuzzjoni mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali qabel it-tneċċja 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-animali
- 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 korrimment.



**ANNEX 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.

60×1 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ambrisentan 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.

60×1 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ambrisentan 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 MEDICINALI**

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita  
ambrisentan

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

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

**Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**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 tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 tieħu Ambrisentan Mylan
3. Kif għandek tieħu 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' mediċini msejha mediċini 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 jidjiegħu, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demem minnhom. Dan iġiegħel lin-nies iħossuhom għajjiena, storduti u b'nifishom maqtuġħ.

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' mediċini oħrajn biex tiġi kkurata PAH.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ambrisentan Mylan

##### Tiħux Ambrisentan Mylan:

- jekk inti **allergiku** għal ambrisentan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- **jekk inti tqila**, jekk qed **tippjana biex toħroġ tqila**, jew jekk inti **tista' toħroġ tqila** għaliex m'intix qegħda tuza kontroll tat-twelid ta' min joqgħod fuqu (kontraċezzjoni). Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt 'Tqala'
- jekk qed **tredda**'. Aqra l-informazzjoni taħt 'Treddiġħ'

- 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 homor 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 jehodlok it-testijiet tad-demem biex jiċċekkja:

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

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

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

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

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali:

→ **Ghid 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

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

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża 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 ħsara lil trabi mhux imwielta 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.

→ **Tieħux 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 jistaqsiq biex tagħmel test tat-tqala qabel** ma tibda' tiehu Ambrisentan Mylan u regolarment waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

### **Treddigh**

Mhuwiex 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 tħassib 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 inaqqasulek 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 allergiċi.

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

Id-doża tas-soltu ta' Ambrisentan Mylan hija pillola wahda 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 ghandek tiehu Ambrisentan Mylan**

L-aħjar li tiehu l-pillola tiegħek fl-istess ħin 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:

→ **Staqs li 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 doži fl-istess ħin 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, staqs li 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 ħakk u nefha (normalment fil-wiċċ, xufftejn, ilsien jew grizmejn), li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'.

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

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

#### **Insuffiċjenza tal-qalb**

Din isseħħ minħabba li l-qalb ma tkunx qed tippompja biżżejjed demm, u dan jikkawża qtugħ ta' nifs, għeja estrema u nefha fl-għekiesi u r-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 gheja, dgħjufija, qtugh ta' nifs, u thossok ma tiflaħx b'mod generali. Kultant din tehtieg 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.

→ **Ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk ikollok dawn l-effetti jew jekk dawn issehhu f'daqqa wara li tiehu Ambrisentan Mylan.

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

### **Effetti sekondarji oħra jinkludu**

#### **Effetti sekondarji komuni hafna:**

- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- qtugh 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 oħra ta' PAH) flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:**

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

#### **Effetti sekondarji komuni:**

- vista m'ajpra jew tibdil ieħor fil-vista
- ħass ħażin
- riżultati tat-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġħ fl-istonku tieghek (addome)
- uġiġħ jew dwejjaq fis-sider
- fwawar (ħmura tal-ġilda)
- tirremetti (rimettar)
- thossok debboli
- fsada mill-imnieher
- raxx

## **Flimkien ma' tadalafil**

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

- tisfir fil-widnejn (*tinnitus*) meta tieġu l-kura kombinata.

## **Effetti sekondarji mhux komuni:**

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

## **Flimkien ma' tadalafil**

- telf f'daqqa tas-smigh.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem 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-aħħar 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 ohra**

### **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 jew 60 x1pillola.

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

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

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

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

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok 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**

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

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: + 45 28116932

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Viartis 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**

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418



**España**

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.  
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 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare 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**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viartis AB  
Tel: (0)8 630 19 00

**United Kingdom(Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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