

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

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

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 10 mg ta' ambrisentan.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

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

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ambrisentan 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.

## Pozoloġija

### Monoterapija ta' Ambrisentan

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

### Ambrisentan f'kombinazzjoni ma' tadalafil

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

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

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

### *Ambrisentan flimkien ma' cyclosporine A*

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

## Popolazzjonijiet speċjali

### Anzjani

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

### *Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-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-kreatininina <30 mL/min); it-terapija għandha tinbeda b'attenzjoni f'dan is-sottogrupp u għandu jkun hemm attenzjoni speċjali jekk id-doża tiżdied għal 10 mg ta' ambrisentan.

### *Pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied*

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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

## Metodu ta' kif għandu jingħata

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

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u li ma humiex qegħdin jużaw kontraċezzjoni ta' min joqgħod fuqha (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Indeboliment serju tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi) (ara s-sezzjoni 4.2)

Valuri bażi ta' *aminotransferases* tal-fwied (*aspartate aminotransferases* (AST)) u/jew *alanine aminotransferases* (ALT))  $>3 \times$  ULN (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fibrozi idjopatika tal-pulmun (IPF), bi jew mingħajr pressjoni sekondarja pulmonari għolja (ara sezzjoni 5.1).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ambrisentan ma ġiex studjat f'numru suffiċjenti ta' pazjenti biex jiġi stabbilit il-bilanċ ta' benefiċċju/riskju fil-klassi funzjonali I ta' PAH skont WHO.

L-effikaċja ta' ambrisentan bħala monoterapija ma ġiex stabbilita f'pazjenti bi klassi funzjonali IV ta' PAH skond WHO. Għandha tiġi kkunsidrata terapija (e.ż. epoprostenol) li hija rrakkomandata fl-istadju sever tal-marda jekk il-kondizzjoni klinika tmur għall-aqṡar.

#### Funzjoni tal-fwied

Anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied ġew assoċjati ma' PAH. B'ambrisentan ġew osservati każijiet konsistenti ma' epatite awtoimmuni, li potenzjalment huma relatati mat-terapija, inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite awtoimmuni eżistenti, ħsara fil-fwied u żieda fl-enżimi 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  $>3 \times$  ULN (ara s-sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsara fil-fwied u huwa rrakkomandat osservazzjoni kull xahar ta' ALT u AST. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw żieda sostenuta, mhux spjegabbli u klinikament sinifikanti ta' ALT u/jew AST, jew jekk żieda f'ALT u/jew AST hija akkumpanjata b'sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied (e.ż. 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-enżimi tal-fwied jitrangaw. Huwa rrakkomandat il-parir ta' epatologu.

#### Koncentrazzjoni ta' emoglobina

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' emoglobina u l-ematokrit ġew assoċjati ma' antagonisti tar-riċetturi ta' endothelin (ERAs) inkluż ambrisentan. Hafna mit-tnaqqis kien osservat fl-ewwel 4 ġimgħat ta' kura u l-emoglobina ġeneralment stabilizzat wara. Tnaqqis medju mil-linja bażi (li jvarja minn 0.9 sa 1.2 g/dL) fil-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-estensjoni *open-label* fit-tul tal-istudji kliniċi piviali ta' Fażi 3. Wara t-tqegħid fis-suq, kienu rrappurtati 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 ċekkjati waqt il-kura b'ambrisentan, per eżempju wara xahar, 3 xhur u perjodikament wara skont il-prattika klinika. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura jekk jiġi osservat tnaqqis klinikament sinifikanti fl-emoglobina jew l-ematocrit u kawżi oħra ikunu ġew esklużi. L-inċidenza ta' anemija żdiedet meta ambrisentan ġie ddożat f'kombinazzjoni ma' tadafil (frekwenza ta' avveniment avvers ta' 15%), meta mqabbel mal-inċidenza ta' anemija meta ambrisentan u tadafil ingħataw bħala monoterapija (7% u 11%, rispettivament).

### Żamma ta' fluwidu

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

Ġew riċevuti rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' żamma ta' fluwidu li grāt 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 mingħajr, għandu jkun hemm aktar evalwazzjoni biex tinstab il-kawża bħal ambrisentan jew xi insuffiċjenza tal-qalb moħbija u il-possibbiltà ta' bżonn għal kura speċifika jew twaqqif ta' kura b'ambrisentan. L-inċidenza ta' edima periferali żdiedet meta ambrisentan ġie 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 joqgħod fuqu. Jekk ikun hemm xi dubju fuq x'parir dwar kontraċettiv għandu jingħata lil pazjenti individwali, għandha tiġi kkunsidrata konsulta mal-ġinekologu. Huma rakkommandati testijiet tat-tqala kull xahar waqt kura b'ambrisentan (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

### Mard b'okkluzzjoni tal-vini tal-pulmun

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

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

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

### Eċċipjenti

#### *Lactose*

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

### *Allura red AC aluminium lake*

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

### *Sodium*

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

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

Ambrisentan ma 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 għet 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 kkawżata minn cyclosporine A ta' trasportaturi u ta' enzimi metaboliċi involuti fil-farmakokinetika ta' ambrisentan. Għalhekk id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta jingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett fuq l-esponiment għal cyclosporine A, u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

### Rifampicin

L-għoti 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' darbtejn aktar) temporanja fl-esponiment għal ambrisentan wara doži inizjali f'voluntiera f'saħħithom. Madankollu, sa ġurnata 8, l-għoti fi stat fiss ta' rifampicin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal ambrisentan. Pazjenti fuq kura b'ambrisentan għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib meta tinbeda kura b'rifampicin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Inibituri ta' phosphodiesterase

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

### Kuri oħrajn immirati għall-PAH

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ambrisentan meta jingħata flimkien ma' 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-ġhoti fi stat fiss ta' ambrisentan f'voluntiera b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' digoxin, substrat għal Pgp (ara sezzjoni 5.2).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

### Tqala

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

Nisa li jkunu 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 gietx studjata f'animali. It-treddigh huwa kontra-indikat f'pazjenti li jieħdu ambrisentan (ara sezzjoni 4.3).

## Fertilità fl-irgħiel

L-iżvilupp ta' atrofiya fit-tubi tat-testikoli f'animali maskili kien ikkollegat mal-għoti kroniku ta' ERAs inkluż ambrisentan (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm fl-istudju ARIES E ma nstabt l-ebda evidenza ċara ta' effett detrimentali ta' esponiment fit-tul għal ambrisentan fuq l-għadd tal-isperma, għoti kroniku ta' ambrisentan kien assoċjat ma' tibdil fil-markaturi tal-ispermatoġenesi. Kienu osservati tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' inhibin-B fil-plażma u żjieda fil-konċentrazzjoni ta' FSH fil-plażma. L-effett fuq il-fertilità maskili tal-bniedem mhux magħruf iżda deterjorazzjoni tal-ispermatoġenesi ma tistax tiġi eskluża. L-għoti kroniku ta' ambrisentan ma kienx assoċjat ma' bdil fit-testosterone fil-plażma fi studji kliniċi.

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

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

Edima periferali (37%) u uġiġħ ta' ras (28%) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati b'ambrisentan. L-aktar doża għolja (10 mg) kienet assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, u edima periferali kellha tendenza li tkun aktar severa f'pazjenti ta'  $\geq 65$  sena fi studji kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu b'ambrisentan jinkludu anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) u epatotossicità.

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina u fl-ematokrit (10%) ġew assoċjati ma' ERAs inkluż ambrisentan. Il-parti l-kbira ta' dan it-tnaqqis instab fl-ewwel 4 ġimghat ta' trattament u ġeneralment wara dan il-perjodu l-emoglobina tistabbilixxi ruħha (see section 4.4).

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

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

Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ( $> 1/10$ ), komuni ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) rari ħafna ( $< 1/10000$ ) 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. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.



Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni(jiet) avversa(i)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija (tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit) <sup>1</sup>
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (eż. anġjoedima, raxx, ħakk)
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna	Uġigh ta' ras (inkluż uġigh ta' ras mis-sinu, emigranja) <sup>2</sup> , sturdament
Distrubi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra, indeboliment fil-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Tinnite <sup>3</sup>
	Mhux komuni	Telf ta' smigh f'daqqa <sup>3</sup>
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna	Palpitazzjoni
	Komuni	Insuffiċjenza kardijaka <sup>4</sup>
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Ħmura fil-wiċċ <sup>5</sup>
	Komuni	Ipotensjoni, sinkope
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Qtuġh ta' nifs <sup>6</sup> , Kongestjoni tan-naha ta' fuq tal-apparat respiratorju (eż. nażali, tas-sinus) <sup>7</sup> , nażofaringite <sup>7</sup>
	Komuni	Epistassi, rinite <sup>7</sup> , sinusite <sup>7</sup>
Distrubi gastro-intestinali	Komuni hafna	Tqalligh, dijarea, rimettar <sup>5</sup>
	Komuni	Uġigh addominali, stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Żieda fit-transaminases tal-fwied
	Mhux komuni	Ħsara fil-fwied (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni (ara sezzjoni 4.4))
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Komuni	Raxx <sup>8</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Edima periferali, żamma ta' fluwidu, uġigh/skonfort fis-sider <sup>5</sup> , għeja
	Komuni	Astenja

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

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

<sup>3</sup> Każijiet kienu osservati biss f' studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafil.

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

<sup>5</sup> Il-frekwenzi kienu osservati f' studju kliniku kkontrollat bi placebo ta' ambrisentan flimkien ma' tadalafil. Kienet osservata inċidenza aktar baxxa b' ambrisentan bhala monoterapija.

<sup>6</sup> Każijiet ta' qtuġh ta' nifs li jmur għall-aġħar b' etjologija mhux ċara ġew irrappurtati ftit wara l-bidu ta' terapija b' ambrisentan.

<sup>7</sup> L-inċidenza ta' kongestjoni fl-imnieher kienet relatata mad-doża waqt terapija b' ambrisentan.

<sup>8</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 jehtiegu trasfużjoni ta' ċelluli tad-dem (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' nuqqas fl-emoglobina (anemija) dehret aktar b'10 mg ta' ambrisentan. Matul l-istudji kliniċi ta' Fażi 3, fuq 12-il ġimgħa, ikkontrollati bil-plaċebo, il-medja ta' 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'  $\geq 15\%$  mill-linja bażi u li waqgħat taħt il-limitu l-aktar baxx tan-normal

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

Ambrisentan huwa antagonist ET<sub>A</sub> (bejn wieħed u ieħor 4 000 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 piviali (ARIES 1 u 2), ta' Fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, f'ħafna ċentri, *double blind* u *randomised*. ARIES-1 kien jinkludi 201 pazjenti u pparaguna ambrisentan 5 mg u 10 mg ma' plaċebo. ARIES-2 kien jinkludi 192 pazjent u pparaguna ambrisentan 2.5 mg u 5 mg ma' plaċebo. Fiż-żewġ studji, ambrisentan ġie miżjud mal-mediċina ta' sapport/li jieħdu s-soltu, fejn seta' jkun hemm kombinazzjoni ta' digoxin, antikoagulanti, dijuretici ossiġnu u vażodilataturi (imblokkaturi tal-kanali

tal-kalċju, inibituri ACE). Il-pazjenti li hađu sehem kellhom IPAH jew PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (PAH-CTD). Il-maġġoranza ta' pazjenti kellhom sintomi Klassi funzjonali WHO II (38.4%) jew Klassi III (55.0%). Kienu esklużi pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied (ċirrozi jew zieda klinikament sinifikanti ta' *aminotransferases*) u pazjenti li jużaw terapija immirata ohra għal PAH (e.z. prostanoids). Ma kinux assessjati parametri emodinamiċi f'dawn l-istudji.

L-*endpoint* primarju definit fl-istudji Fażi 3 kien titjib fil-kapaċità ta' eżerċizzju assessjata permezz ta' bidla mil-linja bażi f' mixxjet ta' 6 minuti (6MWD) fi 12-il 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 PAH tmur għall-aġħar 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 PAH, septostomija tal-atrju, zieda ta' sustanzi tal-kura ohra għall-PAH u kriterji ta' ħelsien kmieni. Kienet osservata zieda statistikament sinifikanti (3.41 ±6.96) għal grupp tad-doża kombinata fl-iskala ta' funzjoni fiżika tal-Istharrig tas-Sahħa SF 36 meta mqabbla ma' plaċebo (0.20 ±8.14; p=0.005). Kura b'ambrisentan wasslet għal titjib statistikament sinifikanti fl-Indiċi tad-Dispnea Borg (BDI) f' 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 eliġibbli li jidhlu fi studju ta' estensjoni *open label* fuq tul ta' żmien ARIES E (n=383). L-esponiment medju kkombinat kien madwar 145 ±80 ġimgħat, u l-esponiment massimu kien madwar 295 ġimgħa. Ir-riżultati finali primarji ewlenin ta' dan l-istudju kienu l-inċidenza u s-severità ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' esponiment fit-tul għal ambrisentan inkluz LFTs tas-serum. Is-sejbiet tas-sigurtà osservati b'esponiment fit-tul għal ambrisentan f'dan l-istudju kienu ġeneralment konsistenti ma' 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 ġie studjat f' 36 pazjent biex tkun evalwata l-inċidenza ta' konċentrazzjonijiet miżjudi ta' *aminotransferase* fis-serum f' pazjenti li f' xi żmien qabel kienu waqqfu t-terapija ERA minhabba anormalitajiet ta' *aminotransferase*. Matul medja ta' 53 ġimgħa ta' kura b'ambrisentan, ebda wieħed mill-pazjenti registrati ma kellu serum ALT >3× ULN konfermat li kien jehtieg li l-kura titwaqqaf permanentament. Matul dan iż-żmien ħamsin fil-mija tal-pazjenti kienu ziedu ambrisentan minn 5 mg sa 10 mg.

L-inċidenza kumulattiva ta' anormalitajiet ta' *aminotransferase* fis-serum >3× ULN fl-istudji kollha f' Fażi 2 u 3 (li jinkludu estensjonijiet *open label* rispettivi) kienu 17 minn 483 individwu matul medja ta' espożizzjoni ta' 79.5 ġimgħa. Din hija rata ta' avvenimenti ta' 2.3 avvenimenti kull 100 sena ta' pazjent ta' espożizzjoni għal ambrisentan. Fl-istudju *open-label* ta' estensjoni fit-tul, ARIES E, ir-riskju ta' sentejn għall-iżvilupp ta' elevazzjonijiet ta' *aminotransferase* fis-serum ta' >3× ULN f' pazjenti kkurati b'ambrisentan kien ta' 3.9%.

### Informazzjoni klinika oħra

Kien osservat titjib fil-parametri emodinamiċi f'pazjenti b'PAH wara 12-il-gimġha (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 dijastolika kien irrappurtat b'terapija ta' ambrisentan. Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo li damu 12-il-gimġha t-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika mil-linja bażi sat-tmiem tal-kura kien ta' 3 mm Hg u 4.2 mm Hg rispettivament. It-tnaqqis medju fil-pressjoni sistolika u dijastolika ppersista sa 4 snin ta' kura b'ambrisentan fl-istudju *open-label* fit-tul, ARIES-E.

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

### Effikaċja klinika f'kombinazzjoni ma' tadafafil

Twettaq studju tar-riżultati, ta' Fazi 3, immexxi mill-avvenimenti, b'komparatur attiv, double-blind, multicentriku

(AMB112565/AMBITION) biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-kombinazzjoni inizjali ta' ambrisentan u tadafafil meta mqabbel ma' monoterapija ta' ambrisentan jew tadafafil 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, żamma tal-fluwidi jew mard rari fir-retina kienu esklużi skont il-kriterji tal-investigaturi. Il-pazjenti b'valuri ALT u AST >2× ULN fil-linja bażi kienu esklużi wkoll.

Fil-linja bażi, 96% tal-pazjenti qatt ma saritilhom qabel xi kura speċifika għal PAH, u l-hin medjan mid-dijanjożi sad-dħul fl-istudju kien ta' 22 jum. Il-pazjenti nbdew fuq ambrisentan 5 mg u tadafafil 20 mg u kienu titrati sa 40 mg tadafafil fil-gimġha 4 u 10 mg ambrisentan fil-gimġha 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-agħar,
- progressjoni tal-marda,
- rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti.

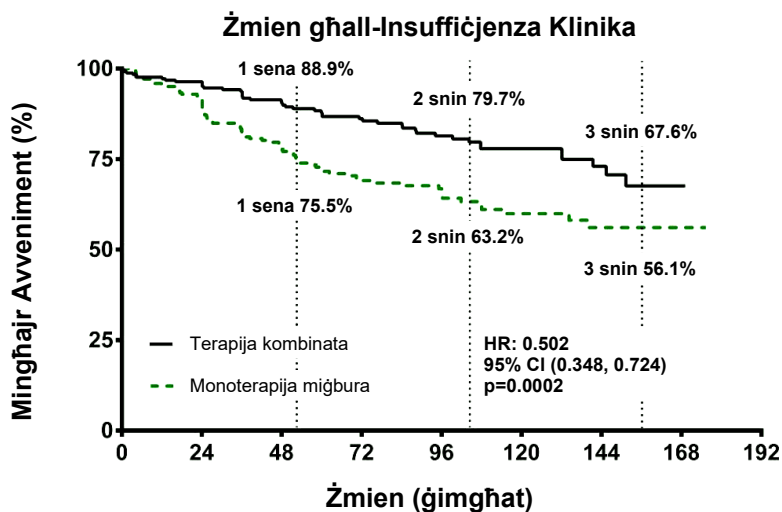
L-età medja tal-pazjenti kollha kienet ta' 54 sena (SD 15; medda ta' 18 – 75 sena). Il-WHO FC tal-pazjenti fil-linja bażi kienet FC II (31%) u FC III (69%). PAH idjopatika jew li tista' tintiret kienet l-etjoloġija l-aktar komuni fil-popolazzjoni tal-istudju (56%), segwita minn PAH minhabba disturbi fit-tessut konnettiv (37%), PAH assoċjata ma' mediċini u tossini (3%), mard kongenitali sempliċi korrett (2%), u HIV (2%). Il-pazjenti b'WHO FC II u III kellhom 6MWD medja fil-linja bażi ta' 353 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 daww FC III.

Figura 1



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

Tabella 1

	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b> (N=253)	<b>Monoterapija Miġbura</b> (N=247)	<b>Monoterapija ta' Ambrisentan</b> (N=126)	<b>Monoterapija b'Tadalafil</b> (N=121)
<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-aġħar	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progressjoni tal-marda	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Rispons kliniku fit-tul mhux sodisfaċenti	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
<b>Żmien għall-Ewwel Rikoveru l-Isptar għal PAH li tmur għall-aġħar (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 mill-linja bażi sal-gimgha 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 sodisfacenti fil-gimgha 24	39	29	Proporzjon ta' probabbiltà 1.56; 95% CI: 1.05, 2.32	p=0.026
6MWD (metri, bidla medjana)	49.0	23.8	22.75 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). Disghin avveniment (27%) ta' progressjoni ta' IPF (inkluż dħul l-isptar minhabba avvenimenti respiratorji) jew mewt kienu osservati fil-grupp ta' ambrisentan meta mqabbel ma' 28 avveniment (17%) fil-grupp tal-placebo. Ambrisentan għalhekk huwa kontra-indikat għal l-pazjenti b' IPF bi jew mingħajr pressjoni sekondarja għolja tal-pulmun (ara sezzjoni 4.3).

## Popolazzjoni pedjatrika

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

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

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

Studju dwar effetti mill-ikel li jinvolvi għoti ta' ambrisentan lil voluntieri b'saħħithom waqt sawma u fuq ikla b'hafna xaħam wera li  $C_{max}$  naqas bi 12% waqt li l-AUC baqa' ma nbidilx. Dan it-tnaqqs 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'ċambriseħomor tad-demmm hi baxxa, b' medja proporzjonali demm: plażma ta' 0.57 u 0.61 fi rġielu nisa rispettivament.

## Bijotrasformazzjoni

Ambrisentan hu ERA mhux sulphonamide (propanoic acid).

Ambrisentan jiġi glukuronidat permezz ta' hafna isoenżimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S u UGT1A3S) biex 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-endoelina 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-għoti flimkien ma' warfarin m'affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effett ta' dożaġġ ta' 7 ijiem ta' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ambrisentan, u l-effetti ta' dożaġġ ta' 7 ijiem ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' sildenafil ġew investigati f'19-il voluntier b'saħħtu. Bl-eċċezzjoni ta' żieda ta' 13% ta'  $C_{max}$  ta' sildenafil wara li ngħata 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-għoti flimkien ma' tadalafil ma affettwax il-farmakokinetika ta' ambrisentan (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' dozi ripetuti ta' ketoconazole (400 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 10 mg ta' ambrisentan ġew investigati fuq 16 voluntieri b'saħħithom. Esponimenti għal ambrisentan kif imkejjejl fl-AUC<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-farmakokinetiċi ta' cyclosporine A (100 – 150 mg darbtejn kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Is- $C_{max}$  u  $AUC_{(0-\tau)}$  ta' ambrisentan żdiedu (b'48% u 121%, rispettivament) fil-preżenza ta' doži multipli ta' cyclosporine A. Fuq bażi ta' dan il-bdil, id-doża ta' ambrisentan għandha tkun limitata għal 5 mg darba kuljum meta tingħata flimkien ma' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.2). Madankollu, doži multipli ta' ambrisentan ma kellhom l-ebda effett rilevanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' cyclosporine A, u ma hemm l-ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' cyclosporine A.

L-effetti ta' dożaġġ akut u ripetut ta' rifampicin (600 mg darba kuljum) fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' ambrisentan (10 mg darba kuljum) ġew studjati f'voluntiera b'saħħithom. Wara doži inizjali ta' rifampicin, kienet osservata żieda temporanja fl- $AUC_{(0-\tau)}$  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 żgħar fl- $AUC_{0-last}$  ta' digoxin u konċentrazzjonijiet baxxi, u żieda ta' 29% ta' digoxin  $C_{max}$ . Iż-żieda fl-esponiment ta' digoxin osservata fil-preżenza ta' doži ripetuti ta' ambrisentan ma kinitx meqjusa ta' rilevanza klinika, u ma hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

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

### Eliminazzjoni

Ambrisentan u l-metaboliti tiegħu jitneħhew primarjament fil-bili wara l-metaboliżmu fil-fwied u/jew barra mill-fwied. Madwar 22% tad-doża li tingħata tispicċa fl-awrina wara t-teħid mill-ħalq filwaqt li 3.3% ikun ambrisentan mhux mibdul. Il-half life tal-eliminazzjoni mill-plażma fil-bniedem tvarja minn 13.6 sa 16.5 sigħat.

### Popolazzjonijiet speċjali

Fuq bażi tar-riżultati minn analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni fuq voluntieri b'saħħithom u pazjenti b'PAH, il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma ġietx influwenzata sostanzjalment mis-sess jew mill-età (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-kliewi

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



### Indeboliment tal-fwied

Billi ambrisentan jiġi mmetabolizzat primarjament b'glukoronidazzjoni u ossidazzjoni u wara jiġi eliminat fil-bili, u għalhekk l-indeboliment tal-fwied jista' jżid l-espożizzjoni ( $C_{max}$  u l-AUC) ta' ambrisentan. F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni, it-tneħħija mill-ħalq instabet li kienet anqas bhala funzjoni ta' livelli dejjem jżiedu ta' bilirubin. Madankollu, l-effett ta' bilirubin kien ta' kobor modest (meta mqabbel ma' pazjent tipiku b'bilirubin ta' 0.6 mg/dl, pazjent b'bilirubin għoli ta' 4.5mg/dl kien ikollu tneħħija ta' madwar 30% inqas ta' ambrisentan). Il-farmakokinetika ta' ambrisentan ma gietx studjata f'persuni b'indeboliment tal-fwied (bi jew mingħajr ċirrozi). Għalhekk, ambrisentan m'għandux jinbeda f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, jew b'*aminotransferases* klinikament u b'mod sinifikanti għolja fil-fwied ( $>3 \times$  ULN) (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Minħabba effett farmakoloġiku primarju ta' klassi, doża waħda għolja ta' ambrisentan (i.e. doża eċċessiva) tista' tbaxxi l-pressjoni arterjali u jkollha l-potenzjal li tikkawża pressjoni baxxa u sintomi relatati ma' vażodilatazzjoni.

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

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

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

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

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

Ġiet osservata atrofiya tubulari tat-testikoli, kultant assoċjata ma' aspermja fi studji orali ripetuti ta' 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' spermji normali mill-punt morfoloġiku ġie nnutat b'doża ta' 300 mg/kg/jum iżda mhux b'doża ta' 100 mg/kg/jum ( $>9$  darbiet l-esponiment kliniku ta' 10 mg/jum). Mhux magħruf l-effett ta' ambrisentan fuq il-fertilità tal-uman maskil.

Ambrisentan intwera li huwa teratoġeniku f'firien u fniek. Ġew osservati abnormalitajiet fix-xedaq ta' isfel, l-ilsien u/jew is-saqaf tal-ħalq fid-doži kollha ttestjati. Barra minn hekk, l-istudju fuq il-firien wera inċidenza miżjuda ta' difetti fis-septum interventrikulari, difetti fil-kanal prinċipali, anormalitajiet fit-tirojde u t-timu, ossifikazzjoni tal-għadma bażifenojde, u l-okkorrenza tal-arterja umbilicali misjuba fuq ix-xellug tal-borża tal-awrina minflok fuq il-lemin. Teratoġeniċità hija effett suspettat ta' klassi ta' ERAs.

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

F'firien żgħar li ngħataw ambrisentan mill-ħalq darba kuljum waqt jum ta' wara t-twelid 7 sa 26, 36 jew 62 (li jikkorrispondu minn trabi tat-twelid sa tard fl-adolessenza fil-bnedmin), seħħ tnaqqis fil-piż tal-moħħ (-3% sa -8%) bl-ebda tibdil morfologiku jew fl-imġieba tal-moħħ wara li ġew osservati hsejjes mat-tehid tan-nifs, apnea u ipoksja. Dawn l-effetti seħħew fil-livelli ta' AUC li kienu 1.8 sa 7 darbiet oghla mill-espożizzjoni pedjatrika fil-bniedem b'10 mg. F'studju ieħor, meta ġew ittrattati firien t'età ta' 5 ġimghat (li tikkorrispondu għal bejn wiehed u ieħor età ta' 8 snin fil-bniedem), ġie osservat biss tnaqqis fil-piż tal-moħħ b'doża għolja ħafna u fl-irġiel biss. Tagħrif disponibbli li mhuwiex kliniku ma jippermettix interpretazzjoni tar-rilevanza klinika ta' din is-sejba f'tfal iżgħar minn 8 snin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate (E570)

#### Pillola miksija b'rita

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

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

#### Ambrisentan Mylan 5 mg and 10 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/PVdC.

Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksija b'rita u b'folji ta' doża waħda ta' 30x1 jew 60x1 pillola miksija b'rita.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

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

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

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

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

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

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

Ambrisentan Mylan 10 mg pilloli miksija b'rita

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

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

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

## **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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

jew

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

jew

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Qabel l-użu ta' Ambrisentan Mylan f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorita' Kompetenti Nazzjonali.

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

- Card biex tfakkar lill-pazjent

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

- Li Ambrisentan 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-ħtieġa għal testijiet tat-tqala kull xahar
- Il-ħtieġa għal monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied minhabba li Ambrisentan Mylan jista' jikkawża korrimment.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg ta' ambrisentan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita

60×1 pillola miksija b'rita

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

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

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

**Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ambrisentan Mylan 5 mg pilloli miksija b'rita

ambrisentan

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ambrisentan 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**

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30×1 pillola miksija b'rita

60×1 pillola miksija b'rita

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

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folji**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem 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 taħžen Ambrisentan Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Ambrisentan Mylan u għalxiex jintuza

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

Huwa jintuza biex jikkura pazjenti b'ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) fl-adulti. PAH hija pressjoni għolja tad-demem fl-arterji tad-demem (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demem mill-qalb għall-pulmun. F'nies li jbatu minn PAH dawn l-arterji dejjem jidjieu, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar biex tippompja d-demem minnhom. Dan iġieghel 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' medicini 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-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **jekk inti tqila**, jekk qed **tippjana biex toħroġ tqila**, jew jekk inti **tista' toħroġ tqila** għaliex m'intix qegħda tuza kontroll tat-twelid ta' min joqghod fuqu (kontraċezzjoni). Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt 'Tqala'
- jekk qed **tredda**'. Aqra l-informazzjoni taħt 'Treddiġħ'
- jekk inti **għandek mard tal-fwied**. Kellem lit-tabib tiegħek biex jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex tajba għalik
- jekk għandek **ċikatriċi tal-pulmun**, li l-kawża tagħhom mhux magħrufa ( fibrozi idjopatika tal-pulmun).



## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu din il-medicina jekk ghandek:

- problemi fil-fwied
- anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demmm)
- 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 tieghek se jiddeciedi** jekk Ambrisentan Mylan huwiex tajjeb għalik.

### Ikollok bżonn testijiet tad-demmm regolari

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

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

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

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

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

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali:

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

## Tfal u adolexxenti

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

## Mediċini oħra u Ambrisentan Mylan

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

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

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

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

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

## Tqala

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

→ **Jekk hu possibbli li tista' toħroġ tqila, uża tip ta' kontroll tat-twelid ta' min joqgħod 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 toħroġ tqila.**

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

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

### **Treddigh**

Mhuwiex magħruf jekk is-sustanza attiva ta' Ambrisentan Mylan tistax tgħaddi fil-ħalib tas-sider.

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

### **Fertilità**

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

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

### **Ambrisentan Mylan fih lactose**

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

→ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek** qabel ma tieħu dan il-prodott medicinali.

### **Ambrisentan Mylan fih sustanza azo li tagħti l-kulur Allura red AC Aluminium Lake (E129)**

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

### **Ambrisentan Mylan fih sodium**

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

## **3. Kif għandek tieħu Ambrisentan Mylan**

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

Iççekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm għandek tieħu Ambrisentan Mylan**

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

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

### **Kif għandek tieħu Ambrisentan Mylan**

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

### **Jekk tieħu Ambrisentan Mylan aktar milli suppost**

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

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

### **Jekk tinsa tieħu Ambrisentan Mylan**

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

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

### **Jekk tieqaf tieħu Ambrisentan Mylan**

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

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Effetti sekondarji serji**

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn:

#### **Reazzjonijiet allergiċi**

Dan huwa effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Għandek mnejn tinnota:

- raxx jew ħakk u nefħa (normalment fil-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn), li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibra'.

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

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

#### **Insuffiċjenza tal-qalb**

Din isseħħ minħabba li l-qalb ma tkunx qed tippompja biżżejjed demm. Dan hu effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Is-sintomi jinkludu:

- qtugħ ta' nifs
- għeja estrema
- nefħa fl-għekiesi u r-riġlejn.

#### **Għadd imnaqqas ta' ċelluli homor tad-demm (*anemija*)**

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

- għeja u dgħjufija
- qtugħ ta' nifs
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali.

#### **Pressjoni baxxa (*ipotensjoni*)**

Dan hu effett sekondarju komuni li jista' jaffettwa **sa 1 minn kull 10** persuni. Is-sintomi jinkludu:

- sturdament ħafif.

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

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

### **Effetti sekondarji oħra**

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

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

### **Flimkien ma' tadalafile (medicina oħra tal-PAH)**

Flimkien ma' dawn ta' hawn fuq:

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

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

- vista mċajpra jew tibdil ieħor fil-vista
- ħass ħazin
- riżultati tat-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- flissjoni
- stitikezza
- uġiġħ fl-istonku tieghek (addome)
- uġiġħ jew dwejjaq fis-sider
- fawra (ħmura fil-ġilda)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- thossok debboli
- fsada mill-imnieher
- raxx.

### **Flimkien ma' tadalafile**

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

- tisfir fil-widnejn (tinnitus).

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

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

### **Flimkien ma' tadalafile**

- telf f'daqqa tas-smiġħ.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla 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.

Din il-medicina m'għandiex bżonn hażna speċjali.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ambrisentan Mylan**

Is-sustanza attiva hija ambrisentan.

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

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

### **Kif jidher Ambrisentan Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

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

Il-pillola miksija b'rita ta' Ambrisentan Mylan 10 mg hija pillola roża forma ta' kapsula b''M' imnaqqa 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'doża waħda ta' 30x1 jew 60 x1 pillola.

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

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

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

### **Manifattur**

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoye 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

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix

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

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: + 45 28116932

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

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

**Latvija**

Viartis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

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

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