

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 26 mg лактоза и 10 микрограма Алура червен АС алуминиев лак.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "M" от едната страна и "AN" от другата страна, с диаметър приблизително 5,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амбрисентан Mylan е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) по СЗО II до III, включително и за употреба в комбинирана терапия (вж. точка 5.1). Доказана е ефикасността му при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Монотерапия с амбрисентан

Амбрисентан Mylan трябва да се приема перорално в доза 5 mg веднъж дневно за започване на лечението и в зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се повиши до 10 mg дневно.

Амбрисентан в комбинация с тадалафил

Когато се използва в комбинация с тадалафил, Амбрисентан Mylan трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно.

В проучването AMBITION, пациентите получават 5 mg амбрисентан веднъж дневно през първите 8 седмици преди възходящо титриране до 10 mg в зависимост от поносимостта (вж. точка 5.1). Когато амбрисентан се използва в комбинация с тадалафил, лечението на пациентите се започва с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил. В зависимост от поносимостта, дозата на тадалафил се повишава до 40 mg след 4 седмици, а дозата на амбрисентан се

повишава до 10 mg след 8 седмици. Повече от 90% от пациентите са постигнали това. В зависимост от поносимостта, дозите могат също да се намалят.

Ограничени данни сочат, че внезапното спиране на приложението на амбрисентан не е свързано с влошаване на БАХ.

При едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно и пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничен опит с амбрисентан при индивиди с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min). При тази подгрупа, лечението трябва да се започне внимателно и да се обърне особено внимание, ако дозата се повиши до 10 mg амбрисентан.

Чернодробно увреждане

Амбрисентан не е изпитван при индивиди с чернодробно увреждане (със или без цироза). Тъй като основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране чрез жлъчката, може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти горната граница на нормата (>3xULN); вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амбрисентан при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.3 относно налични данни при ювенилни животни).

Начин на приложение

Препоръчва се таблетката да се гълта цяла с или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтрошава или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2)

Начални стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартат аминотрансфери (AST) и/или аланин аминотрансфери (ALT)) $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амбрисентан не е проучен при достатъчен брой пациенти с цел да се установи съотношението полза/риск при БАХ функционален клас I по СЗО.

Ефикасността на амбрисентан като монотерапия не е установена при пациенти с БАХ функционален клас IV по СЗО. Ако клиничното състояние се влоши, трябва да се обмисли лечение, което е препоръчително за тежките стадии на заболяването (напр. епопростенол).

Чернодробна функция

С БАХ са свързани отклонения в чернодробната функция. При приложение на амбрисентан са наблюдавани случаи, които съответстват на автоимунен хепатит, включително възможно обостряне на подлежащ автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и повишаване на стойностите на чернодробните ензими, които е възможно да са свързани с терапията (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина преди започване на лечение с амбрисентан трябва да се направи изследване на чернодробните аминотрансфери (ALT и AST). Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и се препоръчва всеки месец да се проследяват ALT и AST. Ако пациентите развият продължително, необяснимо, клинично значимо повишаване на ALT и/или AST или ако повишаването на ALT и/или AST е придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с амбрисентан трябва да се преустанови.

При пациенти без клинични симптоми на чернодробно увреждане или жълтеница може да се обмисли повторно инициране на лечението с амбрисентан след възстановяване на отклоненията в чернодробните ензими. Препоръчва се консултация с хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

С приложението на ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА), включително амбрисентан, е свързано понижаване на концентрациите на хемоглобина и хематокрита. Повечето от тези понижени нива са установени по време на първите 4 седмици от лечението, като впоследствие нивото на хемоглобина като цяло се стабилизира. Средното понижаване от изходното ниво (в диапазон от 0,9 до 1,2 g/dl) на концентрациите на хемоглобина се запазва до 4 години от лечението с амбрисентан, при дългосрочно открито продължение на основните фаза III клинични проучвания. В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва започване на лечение с амбрисентан при пациенти с клинично значима анемия. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се проследяват нивата на хемоглобина и/или хематокрита, например на 1-вия месец, 3-ия месец и периодично след това в съответствие с клиничната практика. Ако се установи клинично значимо понижаване на хемоглобина или хематокрита и са изключени други причини, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Честотата на анемия се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (15% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на анемия, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 7% и 11%).

Задържане на течности

При прилагане на ЕРА, включително амбрисентан, е наблюдаван периферен оток. В клинични проучвания с амбрисентан повечето случаи на периферен оток са леки до умерени по тежест, макар че може да се проявят с по-висока честота и тежест при пациенти ≥ 65 години. В краткосрочни клинични проучвания по-често се съобщава за периферен оток при прилагане на 10 mg амбрисентан (вж. точка 4.8).

Получени са постмаркетингови съобщения за задържане на течности, настъпващо седмици след започване на приема на амбрисентан, като в някои случаи състоянието е налагало лечение с диуретик или хоспитализация за овладяване на задържането на течности или на декомпенсираната сърдечна недостатъчност. Ако при пациентите е налице съществуващо натоварване с течности, състоянието трябва да се лекува по клинично подходящ начин преди започване на лечение с амбрисентан.

Ако по време на лечение с амбрисентан се развие клинично значимо задържане на течности, със или без придружаващо повишаване на теглото, трябва да бъде направена допълнителна оценка, за да се определи причината, която може да бъде амбрисентан или подлежаща сърдечна недостатъчност, и възможната нужда от специфично лечение или прекъсване на терапията с амбрисентан. Честотата на периферен оток се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (45% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на периферен оток, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 38% и 28%). Появата на периферен оток е най-честа през първия месец от започване на лечението.

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с Амбрисентан Mylan при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надежден метод за контрацепция. Ако има някакво съмнение за това, какъв съвет да бъде даден на пациентката по отношение на контрацепцията, трябва да се обмисли консултация с гинеколог. По време на лечение с амбрисентан се препоръчват ежемесечни тестове за бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Белодробна венооклузивна болест

Съобщавани са случаи на белодробен оток при вазодилатиращи лекарствени продукти като ЕРА, когато са прилагани при пациенти с белодробна венооклузивна болест. По тази причина, ако пациентите с БАХ развият остър белодробен оток по време на лечение с амбрисентан, трябва да се обмисли възможността за белодробна венооклузивна болест.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Пациенти, лекувани с амбрисентан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки съдържат азобагрилото Алура червен АС алуминиев лак (E129), който може да причини алергични реакции.

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В *in vitro* и *in vivo* неклинични проучвания, амбрисентан не инхибира и не индуцира фаза I или II лекарство-метаболизиращи ензими в клинично значими концентрации, което предполага нисък потенциал на повлияване на метаболизма на лекарствата по тези пътища от страна на амбрисентан.

Потенциалът на амбрисентан за индуциране активността на CYP3A4 е изследван при здрави доброволци и резултатите предполагат липса на индуктивен ефект на амбрисентан върху CYP3A4 изоензима.

Циклоспорин А

Едновременното прилагане на амбрисентан с циклоспорин А в стационарно състояние води до двукратно повишаване на експозицията на амбрисентан при здрави доброволци. Това може да се дължи на инхибиране на транспортерите и метаболитните ензими, участващи във фармакокинетиката на амбрисентан от циклоспорин А. По тази причина, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Многократното прилагане на амбрисентан няма ефект върху експозицията на циклоспорин А и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

Рифампицин

Едновременното прилагане на рифампицин (инхибитор на полипептида, транспортер на органични аниони [OATP], силен индуктор на CYP3A и 2C19, и индуктор на P-gp и уридиндифосфат глюкуронилтрансферазите [UGT]) е свързано с преходно (приблизително 2-кратно) повишаване на експозицията на амбрисентан след първоначалните дози при здрави доброволци. Въпреки това, до ден 8, приемът при стационарно състояние на рифампицин няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да се наблюдават при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 5.2).

Фосфодиестеразни инхибитори

Едновременното прилагане на амбрисентан с фосфодиестеразен инхибитор, силденафил или тадалафил (и двата субстрати на CYP3A4), при здрави доброволци не повлиява значимо фармакокинетиката на фосфодиестеразния инхибитор или на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Други таргетни лечения за БАХ

Ефикасността и безопасността на амбрисентан при едновременно прилагане с други лечения за БАХ (напр. простаноиди и разтворими гуанилатциклазни стимулатори) не са специално проучвани в контролирани клинични изпитвания при пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Не се очакват специфични лекарствени взаимодействия с разтворими гуанилатциклазни стимулатори или простаноиди въз основа на известните данни за биотрансформация (вж. точка 5.2). Въпреки това, при тези активни вещества не са провеждани конкретни проучвания за лекарствени взаимодействия. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно прилагане.

Перорални контрацептиви

В клинично проучване при здрави доброволци прилагането на амбрисентан 10 mg веднъж дневно в стационарно състояние не повлиява значимо фармакокинетиката на единична доза етинилестрадиол и норетиндрон, компоненти на комбиниран перорален контрацептив (вж. точка 5.2). Основавайки се на това фармакокинетично проучване не се очаква амбрисентан да повлиява значимо експозицията на контрацептиви, съдържащи естроген или прогестоген.

Варфарин

В едно проучване при здрави доброволци амбрисентан не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние и антикоагулантната активност на варфарин (вж. точка 5.2). Също така варфарин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан. Освен

това, при пациенти амбрисентан няма общ ефект върху седмичната доза на антикоагуланти от типа на варфарин, протромбиновото време (PT) и международното нормализирано отношение (INR).

Кетоконазол

Прилагането на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) в стационарно състояние не предизвиква клинично значимо повишаване на експозицията на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Ефект на амбрисентан върху ксенобиотични транспортери

In vitro амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително P-гликопротеин (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), протеин 2, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), полипептиди, транспортиращи органични аниони (OATP1B1 и OATP1B3) и натриево-зависимият таурохолат ко-транспортен полипептид (NTCP).

Амбрисентан е субстрат за Pgp-медиирания ефлукс.

In vitro проучвания върху хепатоцити от плъх също показват, че амбрисентан не индуцира Pgp, BSEP или MRP2 протеинова експресия.

Прилагането на амбрисентан в стационарно състояние при здрави доброволци няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката при прилагане на еднократна доза дигоксин, който е субстрат за Pgp (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надеждна контрацепция. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се правят месечни тестове за бременност.

Бременност

Амбрисентан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Проучвания с животни показват, че амбрисентан е тератогенен. Няма опит при хора.

Жени, приемащи амбрисентан, трябва да бъдат предупредени за риска от увреждане на фетуса, а ако настъпи бременност, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амбрисентан преминава в кърмата. Не е проучвана екскрецията на амбрисентан в млякото при животни. По тази причина кърменето е противопоказано при пациенти, приемащи амбрисентан (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Развитието на тубулна атрофия на тестисите при животни от мъжки пол е свързано с продължително прилагане на ЕРА, включително амбрисентан (вж. точка 5.3). Въпреки че при проучването ARIES-E, не са открити ясни доказателства за вреден ефект от дълготрайна експозиция на амбрисентан върху на броя на сперматозоидите, продължителното приложение на амбрисентан е свързано с промени в маркерите на сперматогенезата. Наблюдавано е понижаване на плазмената концентрация на инхибин-В и повишаване на плазмената концентрация на FSH. Ефектът върху фертилитета при мъже не е установен, но не може да се

изключи влошаване на сперматогенезата. В клинични проучвания продължителното прилагане на амбрисентан не се свързва с промяна в плазмения тестостерон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амбрисентан има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности (вж. точка 4.8), трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профилът на нежелани реакции на амбрисентан (като хипотония, замаяност, астения, умора). Преди шофиране или работа с машини пациентите трябва да са наясно за това как могат да бъдат повлияни от амбрисентан.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на амбрисентан е оценена като монотерапия и/или в комбинация в клинични изпитвания при повече от 1 200 пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, установени от данни от 12-седмично плацебо контролирано клинично изпитване, са включени по-долу според системно-органична класификация и честота. По-долу е включена също информация от дългосрочни неконтролирани с плацебо проучвания (ARIES-E и AMBITION (комбинация с тадалафил)). При дългосрочно лечение или при амбрисентан в комбинация с тадалафил не са установени нежелани реакции, които преди това не са били известни. При по-продължително наблюдение в неконтролирани проучвания (средна продължителност на наблюдение 79 седмици), профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в краткосрочни проучвания. Представени са също и рутинни данни за лекарствената безопасност.

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан са периферен оток, задържане на течности и главоболие (включително болка в синусите, мигрена). При краткосрочни проучвания по-високата доза (10 mg) е свързана с по-висока честота на тези нежелани реакции, а периферният оток е по-тежък при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За доза-свързаните нежелани реакции категорията по честота отразява по-високата доза амбрисентан. Категориите по честота не отчитат други фактори, включително променлива продължителност на проучването, съществуващи болестни състояния и характеристиките на пациента на изходно ниво. Определените категории по честота на нежеланите реакции, основани на опит от клинични изпитвания, може да не отразяват честотата на нежелани събития, настъпващи по време на нормална клинична практика. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Амбрисентан (ARIES-C и постмаркетингово)	Амбрисентан (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафил (AMBITION)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит)	Чести ¹	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем, обрив, сърбеж)	Нечести	Чести	Чести

<i>Нарушения на нервната система</i>			
Главоболие (включително синусово главоболие, мигрена)	Много чести ²	Много чести	Много чести
Замаяност	Чести ³	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на очите</i>			
Замъглено зрение, зрително увреждане	С неизвестна честота ⁴	Чести	Чести
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Тинитус	Не се съобщава	Не се съобщава	Чести
Внезапна загуба на слух	Не се съобщава	Не се съобщава	Нечести
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Сърдечна недостатъчност	Чести ⁵	Чести	Чести
Палпитации	Чести	Много чести	Много чести
<i>Съдови нарушения</i>			
Хипотония	Чести ³	Чести	Чести
Зачервяване	Чести	Чести	Много чести
Синкоп	Нечести ³	Чести	Чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Епистаксис	Чести ³	Чести	Чести
Диспнея	Чести ^{3,6}	Много чести	Много чести
Конгестия в горните части на дихателните пътища (напр. назална, синусна), синусит, назофарингит, ринит	Чести ⁷		
Назофарингит		Много чести	Много чести
Синусит, ринит		Чести	Чести
Назална конгестия		Много чести	Много чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Гадене, повръщане, диария	Чести ³		
Гадене		Много чести	Много чести
Повръщане		Чести	Много чести
Диария		Много чести	Много чести
Коремна болка	Чести	Чести	Чести
Запек	Чести	Чести	Чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава

Автоимунен хепатит (вж. точка 4.4)	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава
Повишаване на чернодробните трансминази	Чести ³	Не се съобщава	Не се съобщава
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Обрив	Не се съобщава	Чести ⁹	Чести ⁹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Периферен оток, задържане на течности	Много чести	Много чести	Много чести
Болка в гърдите/дискомфорт	Чести	Чести	Много чести
Астения	Чести ³	Чести	Чести
Умора	Чести ³	Много чести	Много чести

¹ Вижте раздел „*Описание на избрани нежелани реакции*”.

² Честотата на главоболие е по-висока при 10 mg амбрисентан.

³ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност и честоти, базирани на опита от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁴ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност.

⁵ Повечето от докладваните случаи на сърдечна недостатъчност са свързани със задържане на течности. Данните са получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност, честотите са на базата на статистическо моделиране на данни от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁶ Случаи на влошаване на диспнеята, с неясна етиология са съобщавани скоро след започване на лечението с амбрисентан.

⁷ Честотата на назална конгестия е дозозависима по време на лечение с амбрисентан.

⁸ Съобщавани са случаи на автоимунен хепатит, включително случаи на обостряне на автоимунен хепатит и чернодробно увреждане по време на лечение с амбрисентан.

⁹ Обривът включва еритематозен обрив, генерализиран обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Понижен хемоглобин

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.4). Честотата на понижаване на хемоглобина (анемия) е по-висока при приложение на амбрисентан 10 mg.

По време на 12-седмични плацебо-контролирани фаза 3 клинични изпитвания, средните концентрации на хемоглобина се понижават при пациентите в групите, приемащи амбрисентан, и са отчетени още на 4-та седмица (понижение с 0,83 g/dl); средни промени от изходното ниво се стабилизират през следващите 8 седмици. Общо 17 пациенти (6,5%) в групите на лечение с амбрисентан имат понижаване на хемоглобина $\geq 15\%$ от изходното ниво, което е под долната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***.

4.9 Предозиране

При пациенти с БАХ няма опит от прилагане на амбрисентан в дневни дози, по-високи от 10 mg. При здрави доброволци, единични дози от 50 и 100 mg (5 до 10 пъти над максималната препоръчителна доза) са свързани с главоболие, зачервяване, замайване, гадене и назална конгестия.

Поради механизма на действие, предозирането с амбрисентан е възможно да доведе до хипотония (вж. точка 5.3). В случай на изразена хипотония, може да се наложи активна сърдечно-съдова реанимация. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, други антихипертензивни средства, АТС код: C02KX02

Механизъм на действие

Амбрисентан е перорално активен антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) от класа на пропановата киселина, селективен за рецептора на ендотелин А (ET_A). Ендотелинът играе съществена роля в патофизиологията на БАХ.

Амбрисентан е мощен (K_i 0,016 nM) и високоселективен ET_A антагонист (приблизително 4 000 пъти по-селективен към ET_A, в сравнение с ET_B).

Амбрисентан блокира рецепторния субтип ET_A, локализиран предимно върху клетките на гладката мускулатура на съдовете и върху сърдечните миоцити. Това предотвратява ендотелин-медираната активация на вторичните сигнални системи, която предизвиква вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки.

Селективността на амбрисентан към ET_A рецептора в сравнение с ET_B рецептора се очаква да задържи образуването на вазодилаторите азотен оксид и простаглицин, което се медира от ET_B рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, плацебо контролирани, фаза 3 основни проучвания (ARIES-1 и 2). Проучването ARIES-1 включва 201 пациенти и сравнява амбрисентан 5 mg и 10 mg с плацебо. Проучването ARIES-2 включва 192 пациенти и сравнява амбрисентан 2,5 mg и 5 mg с плацебо. В двете проучвания амбрисентан е добавен към допълнителното/основното лечение на пациентите, което може да е включвало комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилатори (блокери на калциевите канали, АСЕ инхибитори). Включените пациенти са имали ИБАХ или БАХ, свързани със заболяване на съединителната тъкан (БАХ-ЗСТ). Повечето от пациентите са имали симптоми от функционален клас по СЗО II (38,4%) или III (55,0%). Пациентите със съществуващо чернодробно заболяване (цироза или клинично значимо повишаване на аминотрансферазите), както и пациентите, приемащи друга таргетирана терапия за БАХ (напр. простаноиди), са изключени. В тези проучвания хемодинамичните параметри не са оценявани.

Първичната крайна точка, определена за проучванията фаза 3, е подобряване на капацитета при физическо натоварване, оценено чрез промяна в сравнение с изходното ниво за 6-минутно ходене пеша (6MWD) на 12-та седмица. И в двете проучвания лечението с амбрисентан показва значително подобрене в 6MWD при всяка доза амбрисентан.

Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица в сравнение с изходното ниво е съответно 30,6 m (95% CI: 2,9 до 58,3; p=0,008) и 59,4 m (95% CI: 29,6 до 89,3;

$p < 0,001$) в групата с прием на 5 mg в проучванията ARIES 1 и 2. Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица, при пациентите от групата, с прием на 10 mg в ARIES-1 е 51,4 m (95% CI: 26,6 до 76,2; $p < 0,001$).

Проведен е предварително определен комбиниран анализ на проучванията фаза 3 (ARIES-C). Коригираното спрямо плацебо средно подобрене на 6MWD е 44,6 m (95% CI: 24,3 до 64,9; $p < 0,001$) при дозата от 5 mg и 52,5 m (95% CI: 28,8 до 76,2; $p < 0,001$) при дозата от 10 mg.

В ARIES-2 амбрисентан (комбинирана дозова група) значително отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p < 0,001$), коефициентът на риск показва понижаване с 80% (95% CI: 47% до 92%). Критерият включва: смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация заради БАХ, предсърдна септостомия, добавяне на други терапевтични средства за БАХ и критерии за ранно изключване. В комбинираната дозова група е наблюдавано статистически значимо повишаване ($3,41 \pm 6,96$) в скалата за телесно функциониране на Здравното проучване SF-36 в сравнение с плацебо ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Лечението с амбрисентан води до статистически значимо подобрене на индекса за диспнея на Borg (BDI) на 12-та седмица (коригиран спрямо плацебо BDI -1,1 (95% CI: -1,8 до -0,4; $p = 0,019$; комбинирана дозова група)).

Дългосрочни данни

Пациентите, включени в ARIES-1 и -2, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E ($n = 383$). Комбинираната средна експозиция е приблизително 145 ± 80 седмици, а максималната експозиция е приблизително 295 седмици. Основните първични крайни точки на това проучване са честотата и тежестта на нежеланите реакции, свързани с дългосрочната експозиция на амбрисентан, включително и серумните LFTs. Данните от това проучване, свързани с безопасността, наблюдавани при дългосрочна експозиция на амбрисентан, като цяло са в съответствие, с тези, наблюдавани при 12-седмичните плацебо контролирани проучвания.

Наблюдаваната вероятност за преживяемост на индивиди, приемащи амбрисентан (група с комбинирано дозиране на амбрисентан) на 1-та, 2-та и 3-та година, е съответно 93%, 85%, 79%.

В открито проучване (AMB222) амбрисентан е изпитван при 36 пациенти, за да се оцени честотата на повишаване на серумните концентрации на аминотрансферазите при пациенти, които са преустановили лечението с друг ЕРА поради аминотрансферазни аномалии. По време на лечение в продължение средно на 53 седмици с амбрисентан, при нито един от включените пациенти няма потвърдени данни за серумна ALT $> 3 \times \text{ULN}$, налагащи окончателно преустановяване на лечението. През това време при петдесет процента от пациентите концентрацията на амбрисентан е повишена от 5 mg на 10 mg.

Кумулативната честота на абнормни нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ във всички проучвания фаза 2 и 3 (включително съответни открити продължения) е 17 от 483 пациенти при средна продължителност на експозицията 79,5 седмици. Това е честота 2,3 събития на 100 пациентогодини експозиция на амбрисентан. В дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E, през 2-та година, рискът от поява на повишени нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ при пациенти, лекувани с амбрисентан е 3,9%.

Друга клинична информация

В проучване фаза 2 (AMB220) се наблюдава подобрене на хемодинамичните показатели при пациенти с БАХ ($n = 29$) след 12 седмици. Лечението с амбрисентан води до повишаване на средния сърдечен индекс, понижаване на средното налягане в белодробната артерия и понижаване на средното белодробносъдово съпротивление.

При лечение с амбрисентан е съобщено понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. В плацебо контролирани клинични изпитвания, с продължителност 12 седмици,

средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане от изходното ниво до края на лечението, е съответно 3 mm Hg и 4,2 mm Hg. В дългосрочно открито проучване ARIES-E, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, продължава до 4 години от лечението с амбрисентан.

По време на проучване за лекарствено взаимодействие при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан или силденафил и комбинацията е понасяна добре. Броят на пациентите, които са приемали едновременно амбрисентан и силденафил в ARIES-E и AMB222 е съответно 22 (5,7%) и 17 (47%). При тези пациенти не са установени допълнителни проблеми по отношение на безопасността.

Клинична ефикасност в комбинация с тадалафил

Проведено е многоцентрово, двойносляпо, с активна контрола, насочвано от събития, фаза 3 проучване по отношение на изхода (AMB112565/AMBITION), за оценяване на ефикасността на начална комбинация на амбрисентан с тадалафил спрямо монотерапия с амбрисентан или тадалафил, при нелекувани преди това 500 пациенти с БАХ, рандомизирани съответно 2:1:1. Нито един от пациентите не е получавал самостоятелно плацебо. Първичният анализ е групата на комбинирана терапия спрямо сборни групи на монотерапия. Направени са също и подкрепящи сравнения на групата на комбинирана терапия спрямо групите на индивидуална монотерапия. Пациенти с тежка анемия, задържане на течности или редки заболявания на ретината са изключени съобразно критериите на изследователите. Пациенти със стойности на ALT и AST >2xULN на изходно ниво са също изключени.

На изходно ниво 96% от пациентите не са лекувани преди това с никакво специфично за БАХ лечение, а медианата на времето от поставяне на диагнозата до включване в проучването е 22 дни. Пациентите са започнали с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил и са титрирани до 40 mg тадалафил на 4-та седмица и до 10 mg амбрисентан на 8-ма седмица, освен ако не е имало проблеми с поносимостта. Продължителността на медианата на двойносляпо лечение при комбинираната терапия е по-голяма от 1,5 години.

Първичната крайна точка е времето до първа поява на събитие на клиничен неуспех, определено като:

- смърт или
- хоспитализация поради влошаване на БАХ,
- прогресия на заболяването,
- незадоволителен дългосрочен клиничен отговор.

Средната възраст на всички пациенти е 54 години (SD 15; диапазон 18-75 години). На изходно ниво пациентите са с ФК II (31%) и ФК III (69%) по СЗО. Най-честата етиология в проучваната популация са идиопатична или наследствена БАХ (56%), следвани от БАХ, дължаща се заболявания на съединителната тъкан (37%), БАХ, свързана с лекарства и токсини (3%), коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (2%) и HIV (2%). Пациенти с ФК II и III по СЗО имат средно 6MWD 353 метра на изходно ниво.

Крайни точки за изход

Лечението с комбинирана терапия води до 50% намаление на риска (коefficient на риск [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 до 0,724; p=0,0002) за съставната крайна точка за клиничен неуспех до последната визита за оценка в сравнение със сборната група на монотерапия [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и е постоянен, и се дължи на 63% намаление на хоспитализациите при комбинираната терапия. Ефикасността на комбинираната терапия върху първичната крайна точка е в съответствие със сравнението с индивидуалната монотерапия и в подгрупите по възраст, етнически произход, географски регион, етиология (ИБАХ/наследствена БАХ и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан). Ефектът за пациентите с ФК II и ФК III е значителен.

Фигура 1



Брой в риск:	253	229	186	145	106	71	36	4
Комбинирана терапия:	247	209	155	108	77	49	25	5
Монотерапия (Сборни данни):								

Таблица - 1

	Амбрисентан + Тадалафил (N=253)	Монотерапия Сборни данни (N=247)	Монотерапия с амбрисентан (N=126)	Монотерапия с тадалафил (N=121)
Време до първо събитие на клиничен неуспех (Потвърдено)				
Клиничен неуспех, n (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Коефициент на риск (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Р-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log-rank test)		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент като първо събитие на клиничен неуспех (Потвърден)				
Смърт (по всякакви причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Хоспитализация поради влошаване на БАХ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Прогресия на заболяването	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Незадоволителен дългосрочен клиничен отговор	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Време до първа хоспитализация поради влошаване на БАХ (Потвърдено)				
Първа хоспитализация, n (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Коефициент на риск (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Р-стойност, Логаритмично		0,0002	<0,0001	0,0124

трансформиран ренков тест (Log rank test)				
---	--	--	--	--

Вторични крайни точки

Изследваните вторични крайни точки са:

Таблица 2

Вторични крайни точки (промяна от изходно ниво до 24-та седмица)	Амбрисентан + Тадалафил	Монотерапия сборни данни	Разлика и Доверителен интервал	р стойност
N-терминален прохормон/фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) (% намаление)	-67,2	-50,4	% разлика -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% участници, постигнали задоволителен клиничен отговор на 24-та седмица	39	29	Съотношение на шансовете 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (метра, средна промяна)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Идиопатична Белодробна Фиброза (ИБФ)

Проведено е проучване, включващо 492 пациенти (амбрисентан N=329, плацебо N=163) с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), 11% от които са били с вторична белодробна хипертония (група 3 по СЗО), което е прекратено предсрочно, след като е установено, че първичната крайна точка за ефикасност (проучване ARTEMIS-IPF) не може да бъде достигната. Наблюдавани са деветдесет случая (27%) на прогресия на ИБФ (включително хоспитализация поради респираторни проблеми) или смъртни случаи в групата на амбрисентан, в сравнение с 28 случая (17%) в групата на плацебо. По тази причина амбрисентан е противопоказан при пациенти с ИБФ, със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амбрисентан се абсорбира бързо при хора. След перорално приложение максималните плазмени концентрации (C_{max}) на амбрисентан обикновено се достигат за около 1,5 часа след прилагане на дозата както на гладно, така и след хранене. C_{max} и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално на дозата по време на прилагане на доза в терапевтичните граници. Стационарното състояние обикновено се достига след 4-дневно многократно прилагане.

Проучване за ефекта на храната, включващо приложение на амбрисентан при здрави доброволци на гладно и след прием на храна с високо съдържание на мазнини, показва, че C_{max} намалява с 12%, докато AUC остава непроменена. Това намаляване на пиковата концентрация не е клинично значимо и по тази причина амбрисентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Амбрисентан се свързва в много голяма степен с плазмените протеини. Свързването на амбрисентан с плазмените протеини *in vitro* е средно 98,8% и не зависи от концентрация в

границите 0,2 - 20 mcg/ml. Амбрисентан се свързва предимно с албумина (96,5%) и в по-малка степен с алфа₁-киселия гликопротеин.

Разпределението на амбрисентан в еритроцитите е ниско със средно съотношение кръв:плазма 0,57 и 0,61 при индивиди от мъжки и женски пол, съответно.

Биотрансформация

Амбрисентан е несулфонамиден ЕРА (от класа на пропановата киселина).

Амбрисентан се глюкуронира посредством няколко UGT изоензима (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S), при което се образува амбрисентан глюкуронид (13%). Амбрисентан претърпява също и оксидативен метаболизъм основно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5 и CYP2C19, при което се образува 4-хидроксиметил амбрисентан (21%), който впоследствие се глюкуронира до 4-хидроксиметил амбрисентан глюкуронид (5%). Афинитетът за свързване на 4-хидроксиметил амбрисентан към човешкия ендотелинов рецептор е 65 пъти по-нисък от този на амбрисентан. По тази причина в концентрации, отчетени в плазмата (около 4% свързани с изходния амбрисентан), не се очаква 4-хидроксиметил амбрисентан да допринесе за фармакологичната активност на амбрисентан.

In vitro данни показват, че амбрисентан 300 µM води до по-малко от 50% инхибиране на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%), или на цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и NTCP. Освен това, амбрисентан не индуцира MRP2, Pgp или BSEP протеиновата експресия в хепатоцити на плъх. Взети заедно, *in vitro* данните предполагат, че амбрисентан в клинично значими концентрации (плазмена C_{max} до 3,2 µM), не се очаква да има ефект върху UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 или върху транспорта чрез BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, или NTCP.

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза варфарин (25 mg), измерени чрез протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR), са проучени при 20 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин. Също така, едновременното прилагане с варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектът на 7-дневно прилагане на силденафил (20 mg три пъти дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан и ефектите на 7-дневно прилагане на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза силденафил са проучени при 19 здрави доброволци. Няма други промени във фармакокинетичните параметри на силденафил, N-дезметил-силденафил и амбрисентан, освен 13% увеличение на C_{max} на силденафил след едновременно прилагане с амбрисентан. Това слабо повишаване на C_{max} на силденафил не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.5).

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза тадалафил и ефектите на тадалафил в стационарно състояние (40 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан са проучени при 23 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на тадалафил. Също така, едновременното прилагане с тадалафил не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на кетоконазол (400 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза 10 mg амбрисентан са проучени при 16 здрави доброволци. Експозицията на амбрисентан, оценена чрез AUC_(0-inf) и C_{max} се повишава с 35% и

съответно с 20%. Малко вероятно е тази промяна в експозицията да има някаква клинична значимост и затова амбрисентан може да се прилага едновременно с кетоконазол.

При здрави доброволци са проучени ефектите при многократно прилагане на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (5 mg веднъж дневно), както и ефектите при многократно прилагане на амбрисентан (5 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно). При многократно прилагане на циклоспорин А, C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан се повишават (съответно 48% и 121%). Въз основа на тези промени, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Въпреки това, многократното прилагане на амбрисентан няма клинично значим ефект върху експозицията на циклоспорин А, и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

При здрави доброволци са проучени ефектите при интензивно и многократно прилагане на рифампицин (600 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (10 mg веднъж дневно). След първоначалните дози рифампицин се наблюдава преходно повишаване на $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан (121% и 116%, съответно след първата и втората доза рифампицин), вероятно дължащо се на рифампицин-медираното ОАТР инхибиране. Въпреки това няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан до ден 8, след прилагане на многократни дози рифампицин. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на амбрисентан (10 mg) върху фармакокинетиката на еднократна доза дигоксин са проучени при 15 здрави доброволци. Многократното прилагане на амбрисентан води до слабо увеличаване на AUC_{0-last} и на най-ниската концентрация на дигоксин и до повишаване на C_{max} на дигоксин с 29%. Наблюдаваното увеличаване на експозицията на дигоксин в присъствието на многократни дози амбрисентан не се счита за клинично значимо и не се изисква коригиране на дозата на дигоксин (вж. точка 4.5).

Ефектите на 12-дневно дозиране на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол (35 µg) и норетиндрон (1 mg) са проучени при здрави доброволци от женски пол. C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ се понижават слабо при етинилестрадиол (8% и съответно 4%) и се повишават слабо при норетиндрон (13% и съответно 14%). Тези промени в експозицията на етинилестрадиол или норетиндрон са малки и е малко вероятно да бъдат клинично значими (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Амбрисентан и неговите метаболити се елиминират предимно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. След перорално прилагане около 22% от приетата доза се възстановява в урината, като 3,3% е непроменен амбрисентан. Плазменият елиминационен полуживот при хора варира от 13,6 до 16,5 часа.

Специални популации

Основавайки се на резултатите от популяционен фармакокинетичен анализ при здрави доброволци и пациенти с БАХ фармакокинетиката на амбрисентан не се повлиява значително от пола или възрастта (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Амбрисентан не претърпява значителен бъбречен метаболизъм или бъбречен клирънс (екскреция). В популяционен фармакокинетичен анализ е установено, че креатининовият клирънс е статистически значима коварианта, като оказва влияние върху клирънса след перорално приложение на амбрисентан. Степента на намаляване на клирънса след перорално

приложение е умерена (20-40%) при пациенти с умерено бъбречно увреждане и затова е малко вероятно да има някакво клинично значение. Все пак, трябва да се обърща повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране с жлъчката и затова може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. В популационен фармакокинетичен анализ клирънсът след перорално приложение намалява в зависимост от нарастващите нива на билирубина. Все пак степента на ефекта на билирубина е умерена (в сравнение с типичен пациент с билирубин 0,6 mg/dl, пациент с повишен билирубин 4,5 mg/dl би имал приблизително 30% по-нисък клирънс след перорално приложение на амбрисентан). Фармакокинетиката на амбрисентан при пациенти с чернодробно увреждане (със или без цироза) не е проучена. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази ($>3xULN$) (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради първичния фармакологичен ефект на класа лекарства, висока еднократна доза амбрисентан (напр. свръхдоза) може да понижи артериалното налягане и притежава потенциал да предизвика хипотония и симптоми, свързани с вазодилатация.

Амбрисентан не притежава доказана инхибиторна активност върху транспорта на жлъчните киселини или изразена хепатотоксичност.

След продължително прилагане на амбрисентан при гризачи при експозиции под терапевтичните нива при хора се наблюдават възпаление и промени в епитела на назалната кухина. След продължително прилагане на високи дози амбрисентан при кучета, при експозиции над 20 пъти по-високи от наблюдаваните при пациентите, се наблюдава слаб възпалителен отговор.

В назалната кухина на плъхове, третирани с амбрисентан при нива на експозиция 3-пъти по-високи от клиничната AUC, е наблюдавана хиперплазия на назалните кости на етмоидната спирална кост. Хиперплазия на назалните кости не се наблюдава при прилагане на амбрисентан при мишки и кучета. При плъхове хиперплазията на назалната спирална кост е познат отговор при назално възпаление - на базата на опита с други химични съединения.

Амбрисентан е кластогенен при изпитвания *in vitro* във високи концентрации върху клетки на бозайници. Няма доказателства за мутагенни или генотоксични ефекти на амбрисентан при бактерии или в две *in vivo* проучвания при гризачи.

В двегодишни проучвания при плъхове и мишки с перорално приложение на амбрисентан липсват данни за карциногенен потенциал. При мъжки плъхове, само при най-високите дози е наблюдавано слабо повишаване на честотата на доброкачествения тумор фиброаденом на млечната жлеза. Системната експозиция на амбрисентан при мъжките плъхове при тези дози (въз основа на AUC в стационарно състояние) е 6 пъти постигнатата при 10 mg/дневно клинична доза.

В проучвания за токсичност и фертилитет с перорална многократна доза при мъжки плъхове и мишки се наблюдава тубулна атрофия на тестисите, която понякога се свързва с аспермия, без граница за безопасност. Промените в тестисите не са напълно обратими по време на оценените периоди без прием. Не са наблюдавани обаче промени в тестисите в проучвания с продължителност до 39 седмици при кучета, при експозиция, превишаваща 35 пъти наблюдаваната при хора – на базата на AUC. При мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти на

амбрисентан върху подвижността на сперматозоидите при всички тествани дози (до 300 mg/kg/ден). Слабо понижаване (<10%) на процента на морфологично нормалните сперматозоиди е наблюдавано при доза от 300 mg/kg/ден, но не и при доза 100 mg/kg/ден (>9-пъти клиничната експозиция при 10 mg/ден). Ефектът на амбрисентан върху фертилитета при мъже не е установен.

Амбрисентан е тератогенен при плъхове и зайци. При всички изпитвани дози са наблюдавани аномалии на долната челюст, езика и/или небцето. Освен това в проучването при плъхове е наблюдавана повишена честота на дефекти на междукламерната преграда, дефекти на магистрални кръвоносни съдове, аномалии на щитовидната жлеза и тимуса, осификация на базалната част на сфеноидната кост, и появата на умбиликална артерия, разположена от лявата страна на пикочния мехур, вместо от дясната страна. Тератогенността е предполагаем ефект на класа на ЕРА.

Прилагането на амбрисентан при женски плъхове в късна бременност и в периода на лактация, при експозиция 3 пъти над АUC при максималните препоръчвани дози за хора, води до нежелани събития в поведението на майката, намалена преживяемост на малките и увреждане на репродуктивната способност на потомството (при аутопсия се наблюдават малки тестиси).

При ювенилни плъхове, в периода от 7-ми до 26-ти, 36-ти или 62-ри ден от раждането, амбрисентан е прилаган перорално, веднъж дневно, като е установено намаляване на теглото на мозъка (-3% до -8%) без настъпване на морфологични или невроповеденчески промени след наблюдавани апнея, хипоксия и звуци по време на дишане. Тези ефекти настъпват при експозиции приблизително 1,8 до 7 пъти педиатричната експозиция при хора (на възраст между 9 и 15 години) при 10 mg, на базата на АUC. Клиничната значимост на тази находка за педиатричната популация не е напълно изяснена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза

Микрокристална целулоза (E460i)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E570)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (частично хидролизиран)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк (E553b)

Алура червен АС алуминиев лак (E129)

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC блистери.

Опаковки, съдържащи 30 филмирани таблетки и еднодозови блистери, съдържащи 30 x 1 или 60 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 52 mg лактоза и 20 микрограма Алура червен АС алуминиев лак.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова, с форма на капсула, двойно изпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "M" от едната страна и "AN1" от другата страна, с дължина приблизително 9,9 mm и ширина 4,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амбрисентан Mylan е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) по СЗО II до III, включително и за употреба в комбинирана терапия (вж. точка 5.1). Доказана е ефикасността му при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Монотерапия с амбрисентан

Амбрисентан Mylan трябва да се приема перорално в доза 5 mg веднъж дневно за започване на лечението и в зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се повиши до 10 mg дневно.

Амбрисентан в комбинация с тадалафил

Когато се използва в комбинация с тадалафил, Амбрисентан Mylan трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно.

В проучването AMBITION, пациентите получават 5 mg амбрисентан веднъж дневно през първите 8 седмици преди възходящо титриране до 10 mg в зависимост от поносимостта (вж. точка 5.1). Когато амбрисентан се използва в комбинация с тадалафил, лечението на пациентите се започва с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил. В зависимост от поносимостта, дозата на тадалафил се повишава до 40 mg след 4 седмици, а дозата на амбрисентан се

повишава до 10 mg след 8 седмици. Повече от 90% от пациентите са постигнали това. В зависимост от поносимостта, дозите могат също да се намалят.

Ограничени данни сочат, че внезапното спиране на приложението на амбрисентан не е свързано с влошаване на БАХ.

При едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно и пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничен опит с амбрисентан при индивиди с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min). При тази подгрупа, лечението трябва да се започне внимателно и да се обърне особено внимание, ако дозата се повиши до 10 mg амбрисентан.

Чернодробно увреждане

Амбрисентан не е изпитван при индивиди с чернодробно увреждане (със или без цироза). Тъй като основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране чрез жлъчката, може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти горната граница на нормата (>3xULN); вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амбрисентан при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.3 относно налични данни при ювенилни животни).

Начин на приложение

Препоръчва се таблетката да се гълта цяла с или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтрошава или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2)

Начални стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартат аминотрансфери (AST) и/или аланин аминотрансфери (ALT)) $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амбрисентан не е проучен при достатъчен брой пациенти с цел да се установи съотношението полза/риск при БАХ функционален клас I по СЗО.

Ефикасността на амбрисентан като монотерапия не е установена при пациенти с БАХ функционален клас IV по СЗО. Ако клиничното състояние се влоши, трябва да се обмисли лечение, което е препоръчително за тежките стадии на заболяването (напр. епопростенол).

Чернодробна функция

С БАХ са свързани отклонения в чернодробната функция. При приложение на амбрисентан са наблюдавани случаи, които съответстват на автоимунен хепатит, включително възможно обостряне на подлежащ автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и повишаване на стойностите на чернодробните ензими, които е възможно да са свързани с терапията (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина преди започване на лечение с амбрисентан трябва да се направи изследване на чернодробните аминотрансфери (ALT и AST). Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и се препоръчва всеки месец да се проследяват ALT и AST. Ако пациентите развият продължително, необяснимо, клинично значимо повишаване на ALT и/или AST или ако повишаването на ALT и/или AST е придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с амбрисентан трябва да се преустанови.

При пациенти без клинични симптоми на чернодробно увреждане или жълтеница може да се обмисли повторно инициране на лечението с амбрисентан след възстановяване на отклоненията в чернодробните ензими. Препоръчва се консултация с хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

С приложението на ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА), включително амбрисентан, е свързано понижаване на концентрациите на хемоглобина и хематокрита. Повечето от тези понижени нива са установени по време на първите 4 седмици от лечението, като впоследствие нивото на хемоглобина като цяло се стабилизира. Средното понижаване от изходното ниво (в диапазон от 0,9 до 1,2 g/dl) на концентрациите на хемоглобина се запазва до 4 години от лечението с амбрисентан, при дългосрочно открито продължение на основните фаза III клинични проучвания. В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва започване на лечение с амбрисентан при пациенти с клинично значима анемия. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се проследяват нивата на хемоглобина и/или хематокрита, например на 1-вия месец, 3-ия месец и периодично след това в съответствие с клиничната практика. Ако се установи клинично значимо понижаване на хемоглобина или хематокрита и са изключени други причини, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Честотата на анемия се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (15% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на анемия, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 7% и 11%).

Задържане на течности

При прилагане на ЕРА, включително амбрисентан, е наблюдаван периферен оток. В клинични проучвания с амбрисентан повечето случаи на периферен оток са леки до умерени по тежест, макар че може да се проявят с по-висока честота и тежест при пациенти ≥ 65 години. В краткосрочни клинични проучвания по-често се съобщава за периферен оток при прилагане на 10 mg амбрисентан (вж. точка 4.8).

Получени са постмаркетингови съобщения за задържане на течности, настъпващо седмици след започване на приема на амбрисентан, като в някои случаи състоянието е налагало лечение с диуретик или хоспитализация за овладяване на задържането на течности или на декомпенсираната сърдечна недостатъчност. Ако при пациентите е налице съществуващо натоварване с течности, състоянието трябва да се лекува по клинично подходящ начин преди започване на лечение с амбрисентан.

Ако по време на лечение с амбрисентан се развие клинично значимо задържане на течности, със или без придружаващо повишаване на теглото, трябва да бъде направена допълнителна оценка, за да се определи причината, която може да бъде амбрисентан или подлежаща сърдечна недостатъчност, и възможната нужда от специфично лечение или прекъсване на терапията с амбрисентан. Честотата на периферен оток се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (45% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на периферен оток, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 38% и 28%). Появата на периферен оток е най-честа през първия месец от започване на лечението.

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с Амбрисентан Mylan при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надежден метод за контрацепция. Ако има някакво съмнение за това, какъв съвет да бъде даден на пациентката по отношение на контрацепцията, трябва да се обмисли консултация с гинеколог. По време на лечение с амбрисентан се препоръчват ежемесечни тестове за бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Белодробна венооклузивна болест

Съобщавани са случаи на белодробен оток при вазодилатиращи лекарствени продукти като ЕРА, когато са прилагани при пациенти с белодробна венооклузивна болест. По тази причина, ако пациентите с БАХ развият остър белодробен оток по време на лечение с амбрисентан, трябва да се обмисли възможността за белодробна венооклузивна болест.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Пациенти, лекувани с амбрисентан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки съдържат азобагрилото Алура червен АС алуминиев лак (Е129), който може да причини алергични реакции.

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В *in vitro* и *in vivo* неклинични проучвания, амбрисентан не инхибира и не индуцира фаза I или II лекарство-метаболизиращи ензими в клинично значими концентрации, което предполага нисък потенциал на повлияване на метаболизма на лекарствата по тези пътища от страна на амбрисентан.

Потенциалът на амбрисентан за индуциране активността на CYP3A4 е изследван при здрави доброволци и резултатите предполагат липса на индуктивен ефект на амбрисентан върху CYP3A4 изоензима.

Циклоспорин А

Едновременното прилагане на амбрисентан с циклоспорин А в стационарно състояние води до двукратно повишаване на експозицията на амбрисентан при здрави доброволци. Това може да се дължи на инхибиране на транспортерите и метаболитните ензими, участващи във фармакокинетиката на амбрисентан от циклоспорин А. По тази причина, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Многократното прилагане на амбрисентан няма ефект върху експозицията на циклоспорин А и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

Рифампицин

Едновременното прилагане на рифампицин (инхибитор на полипептида, транспортер на органични аниони [OATP], силен индуктор на CYP3A и 2C19, и индуктор на P-gp и уридиндифосфат глюкуронилтрансферазите [UGT]) е свързано с преходно (приблизително 2-кратно) повишаване на експозицията на амбрисентан след първоначалните дози при здрави доброволци. Въпреки това, до ден 8, приемът при стационарно състояние на рифампицин няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да се наблюдават при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 5.2).

Фосфодиестеразни инхибитори

Едновременното прилагане на амбрисентан с фосфодиестеразен инхибитор, силденафил или тадалафил (и двата субстрати на CYP3A4), при здрави доброволци не повлиява значимо фармакокинетиката на фосфодиестеразния инхибитор или на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Други таргетни лечения за БАХ

Ефикасността и безопасността на амбрисентан при едновременно прилагане с други лечения за БАХ (напр. простаноиди и разтворими гуанилатциклазни стимулатори) не са специално проучвани в контролирани клинични изпитвания при пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Не се очакват специфични лекарствени взаимодействия с разтворими гуанилатциклазни стимулатори или простаноиди въз основа на известните данни за биотрансформация (вж. точка 5.2). Въпреки това, при тези активни вещества не са провеждани конкретни проучвания за лекарствени взаимодействия. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно прилагане.

Перорални контрацептиви

В клинично проучване при здрави доброволци прилагането на амбрисентан 10 mg веднъж дневно в стационарно състояние не повлиява значимо фармакокинетиката на единична доза етинилестрадиол и норетиндрон, компоненти на комбиниран перорален контрацептив (вж. точка 5.2). Основавайки се на това фармакокинетично проучване не се очаква амбрисентан да повлияе значимо експозицията на контрацептиви, съдържащи естроген или прогестоген.

Варфарин

В едно проучване при здрави доброволци амбрисентан не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние и антикоагулантната активност на варфарин (вж. точка 5.2). Също така варфарин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан. Освен

това, при пациенти амбрисентан няма общ ефект върху седмичната доза на антикоагуланти от типа на варфарин, протромбиновото време (PT) и международното нормализирано отношение (INR).

Кетоконазол

Прилагането на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) в стационарно състояние не предизвиква клинично значимо повишаване на експозицията на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Ефект на амбрисентан върху ксенобиотични транспортери

In vitro амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително P-гликопротеин (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), протеин 2, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), полипептиди, транспортиращи органични аниони (OATP1B1 и OATP1B3) и натриево-зависимият таурохолат ко-транспортен полипептид (NTCP).

Амбрисентан е субстрат за Pgp-медиирания ефлукс.

In vitro проучвания върху хепатоцити от плъх също показват, че амбрисентан не индуцира Pgp, BSEP или MRP2 протеинова експресия.

Прилагането на амбрисентан в стационарно състояние при здрави доброволци няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката при прилагане на еднократна доза дигоксин, който е субстрат за Pgp (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надеждна контрацепция. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се правят месечни тестове за бременност.

Бременност

Амбрисентан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Проучвания с животни показват, че амбрисентан е тератогенен. Няма опит при хора.

Жени, приемащи амбрисентан, трябва да бъдат предупредени за риска от увреждане на фетуса, а ако настъпи бременност, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амбрисентан преминава в кърмата. Не е проучвана екскрецията на амбрисентан в млякото при животни. По тази причина кърменето е противопоказано при пациенти, приемащи амбрисентан (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Развитието на тубулна атрофия на тестисите при животни от мъжки пол е свързано с продължително прилагане на ЕРА, включително амбрисентан (вж. точка 5.3). Въпреки че при проучването ARIES-E, не са открити ясни доказателства за вреден ефект от дълготрайна експозиция на амбрисентан върху на броя на сперматозоидите, продължителното приложение на амбрисентан е свързано с промени в маркерите на сперматогенезата. Наблюдавано е понижаване на плазмената концентрация на инхибин-В и повишаване на плазмената концентрация на FSH. Ефектът върху фертилитета при мъже не е установен, но не може да се

изключи влошаване на сперматогенезата. В клинични проучвания продължителното прилагане на амбрисентан не се свързва с промяна в плазмения тестостерон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амбрисентан има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности (вж. точка 4.8), трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профилът на нежелани реакции на амбрисентан (като хипотония, замаяност, астения, умора). Преди шофиране или работа с машини пациентите трябва да са наясно за това как могат да бъдат повлияни от амбрисентан.

4.9 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на амбрисентан е оценена като монотерапия и/или в комбинация в клинични изпитвания при повече от 1 200 пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, установени от данни от 12-седмично плацебо контролирано клинично изпитване, са включени по-долу според системно-органична класификация и честота. По-долу е включена също информация от дългосрочни неконтролирани с плацебо проучвания (ARIES-E и AMBITION (комбинация с тадалафил)). При дългосрочно лечение или при амбрисентан в комбинация с тадалафил не са установени нежелани реакции, които преди това не са били известни. При по-продължително наблюдение в неконтролирани проучвания (средна продължителност на наблюдение 79 седмици), профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в краткосрочни проучвания. Представени са също и рутинни данни за лекарствената безопасност.

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан са периферен оток, задържане на течности и главоболие (включително болка в синусите, мигрена). При краткосрочни проучвания по-високата доза (10 mg) е свързана с по-висока честота на тези нежелани реакции, а периферният оток е по-тежък при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За доза-свързаните нежелани реакции категорията по честота отразява по-високата доза амбрисентан. Категориите по честота не отчитат други фактори, включително променлива продължителност на проучването, съществуващи болестни състояния и характеристиките на пациента на изходно ниво. Определените категории по честота на нежеланите реакции, основани на опит от клинични изпитвания, може да не отразяват честотата на нежелани събития, настъпващи по време на нормална клинична практика. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Амбрисентан (ARIES-C и постмаркетингово)	Амбрисентан (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафил (AMBITION)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит)	Чести ¹	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем, обрив, сърбеж)	Нечести	Чести	Чести

<i>Нарушения на нервната система</i>			
Главоболие (включително синусово главоболие, мигрена)	Много чести ²	Много чести	Много чести
Замаяност	Чести ³	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на очите</i>			
Замъглено зрение, зрително увреждане	С неизвестна честота ⁴	Чести	Чести
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Тинитус	Не се съобщава	Не се съобщава	Чести
Внезапна загуба на слух	Не се съобщава	Не се съобщава	Нечести
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Сърдечна недостатъчност	Чести ⁵	Чести	Чести
Палпитации	Чести	Много чести	Много чести
<i>Съдови нарушения</i>			
Хипотония	Чести ³	Чести	Чести
Зачервяване	Чести	Чести	Много чести
Синкоп	Нечести ³	Чести	Чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Епистаксис	Чести ³	Чести	Чести
Диспнея	Чести ^{3,6}	Много чести	Много чести
Конгестия в горните части на дихателните пътища (напр. назална, синусна), синусит, назофарингит, ринит	Чести ⁷		
Назофарингит		Много чести	Много чести
Синусит, ринит		Чести	Чести
Назална конгестия		Много чести	Много чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Гадене, повръщане, диария	Чести ³		
Гадене		Много чести	Много чести
Повръщане		Чести	Много чести
Диария		Много чести	Много чести
Коремна болка	Чести	Чести	Чести
Запек	Чести	Чести	Чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава

Автоимунен хепатит (вж. точка 4.4)	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава
Повишаване на чернодробните трансминази	Чести ³	Не се съобщава	Не се съобщава
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Обрив	Не се съобщава	Чести ⁹	Чести ⁹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Периферен оток, задържане на течности	Много чести	Много чести	Много чести
Болка в гърдите/дискомфорт	Чести	Чести	Много чести
Астения	Чести ³	Чести	Чести
Умора	Чести ³	Много чести	Много чести

¹ Вижте раздел „*Описание на избрани нежелани реакции*”.

² Честотата на главоболие е по-висока при 10 mg амбрисентан.

³ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност и честоти, базирани на опита от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁴ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност.

⁵ Повечето от докладваните случаи на сърдечна недостатъчност са свързани със задържане на течности. Данните са получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност, честотите са на базата на статистическо моделиране на данни от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁶ Случаи на влошаване на диспнеята, с неясна етиология са съобщавани скоро след започване на лечението с амбрисентан.

⁷ Честотата на назална конгестия е дозозависима по време на лечение с амбрисентан.

⁸ Съобщавани са случаи на автоимунен хепатит, включително случаи на обостряне на автоимунен хепатит и чернодробно увреждане по време на лечение с амбрисентан.

⁹ Обривът включва еритематозен обрив, генерализиран обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Понижен хемоглобин

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.4). Честотата на понижаване на хемоглобина (анемия) е по-висока при приложение на амбрисентан 10 mg.

По време на 12-седмични плацебо-контролирани фаза 3 клинични изпитвания, средните концентрации на хемоглобина се понижават при пациентите в групите, приемащи амбрисентан, и са отчетени още на 4-та седмица (понижение с 0,83 g/dl); средни промени от изходното ниво се стабилизират през следващите 8 седмици. Общо 17 пациенти (6,5%) в групите на лечение с амбрисентан имат понижаване на хемоглобина $\geq 15\%$ от изходното ниво, което е под долната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V***.

4.9 Предозиране

При пациенти с БАХ няма опит от прилагане на амбрисентан в дневни дози, по-високи от 10 mg. При здрави доброволци, единични дози от 50 и 100 mg (5 до 10 пъти над максималната препоръчителна доза) са свързани с главоболие, зачервяване, замайване, гадене и назална конгестия.

Поради механизма на действие, предозирането с амбрисентан е възможно да доведе до хипотония (вж. точка 5.3). В случай на изразена хипотония, може да се наложи активна сърдечно-съдова реанимация. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, други антихипертензивни средства, АТС код: C02KX02

Механизъм на действие

Амбрисентан е перорално активен антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) от класа на пропановата киселина, селективен за рецептора на ендотелин А (ET_A). Ендотелинът играе съществена роля в патофизиологията на БАХ.

Амбрисентан е мощен (K_i 0,016 nM) и високоселективен ET_A антагонист (приблизително 4 000 пъти по-селективен към ET_A, в сравнение с ET_B).

Амбрисентан блокира рецепторния субтип ET_A, локализиран предимно върху клетките на гладката мускулатура на съдовете и върху сърдечните миоцити. Това предотвратява ендотелин-медираната активация на вторичните сигнални системи, която предизвиква вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки.

Селективността на амбрисентан към ET_A рецептора в сравнение с ET_B рецептора се очаква да задържи образуването на вазодилаторите азотен оксид и простаглицин, което се медира от ET_B рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, плацебо контролирани, фаза 3 основни проучвания (ARIES-1 и 2). Проучването ARIES-1 включва 201 пациенти и сравнява амбрисентан 5 mg и 10 mg с плацебо. Проучването ARIES-2 включва 192 пациенти и сравнява амбрисентан 2,5 mg и 5 mg с плацебо. В двете проучвания амбрисентан е добавен към допълнителното/основното лечение на пациентите, което може да е включвало комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилатори (блокери на калциевите канали, ACE инхибитори). Включените пациенти са имали ИБАХ или БАХ, свързани със заболяване на съединителната тъкан (БАХ-ЗСТ). Повечето от пациентите са имали симптоми от функционален клас по СЗО II (38,4%) или III (55,0%). Пациентите със съществуващо чернодробно заболяване (цироза или клинично значимо повишаване на аминотрансферазите), както и пациентите, приемащи друга таргетирана терапия за БАХ (напр. простаноиди), са изключени. В тези проучвания хемодинамичните параметри не са оценявани.

Първичната крайна точка, определена за проучванията фаза 3, е подобряване на капацитета при физическо натоварване, оценено чрез промяна в сравнение с изходното ниво за 6-минутно ходене пеша (6MWD) на 12-та седмица. И в двете проучвания лечението с амбрисентан показва значително подобрене в 6MWD при всяка доза амбрисентан.

Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица в сравнение с изходното ниво е съответно 30,6 m (95% CI: 2,9 до 58,3; p=0,008) и 59,4 m (95% CI: 29,6 до 89,3; p<0,001) в групата с прием на 5 mg в проучванията ARIES 1 и 2. Коригираното спрямо плацебо

подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица, при пациентите от групата, с прием на 10 mg в ARIES-1 е 51,4 m (95% CI: 26,6 до 76,2; $p < 0,001$).

Проведен е предварително определен комбиниран анализ на проучванията фаза 3 (ARIES-C). Коригираното спрямо плацебо средно подобрене на 6MWD е 44,6 m (95% CI: 24,3 до 64,9; $p < 0,001$) при дозата от 5 mg и 52,5 m (95% CI: 28,8 до 76,2; $p < 0,001$) при дозата от 10 mg.

В ARIES-2 амбрисентан (комбинирана дозова група) значително отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p < 0,001$), коефициентът на риск показва понижаване с 80% (95% CI: 47% до 92%). Критерият включва: смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация заради БАХ, предсърдна септостомия, добавяне на други терапевтични средства за БАХ и критерии за ранно изключване. В комбинираната дозова група е наблюдавано статистически значимо повишаване ($3,41 \pm 6,96$) в скалата за телесно функциониране на Здравното проучване SF-36 в сравнение с плацебо ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Лечението с амбрисентан води до статистически значимо подобрене на индекса за диспнея на Borg (BDI) на 12-та седмица (коригиран спрямо плацебо BDI -1,1 (95% CI: -1,8 до -0,4; $p = 0,019$; комбинирана дозова група)).

Дългосрочни данни

Пациентите, включени в ARIES-1 и -2, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E ($n = 383$). Комбинираната средна експозиция е приблизително 145 ± 80 седмици, а максималната експозиция е приблизително 295 седмици. Основните първични крайни точки на това проучване са честотата и тежестта на нежеланите реакции, свързани с дългосрочната експозиция на амбрисентан, включително и серумните LFTs. Данните от това проучване, свързани с безопасността, наблюдавани при дългосрочна експозиция на амбрисентан, като цяло са в съответствие, с тези, наблюдавани при 12-седмичните плацебо контролирани проучвания.

Наблюдаваната вероятност за преживяемост на индивиди, приемащи амбрисентан (група с комбинирано дозиране на амбрисентан) на 1-та, 2-та и 3-та година, е съответно 93%, 85%, 79%.

В открито проучване (AMB222) амбрисентан е изпитван при 36 пациенти, за да се оцени честотата на повишаване на серумните концентрации на аминотрансферазите при пациенти, които са преустановили лечението с друг ЕРА поради аминотрансферазни аномалии. По време на лечение в продължение средно на 53 седмици с амбрисентан, при нито един от включените пациенти няма потвърдени данни за серумна ALT $> 3 \times \text{ULN}$, налагащи окончателно преустановяване на лечението. През това време при петдесет процента от пациентите концентрацията на амбрисентан е повишена от 5 mg на 10 mg.

Кумулативната честота на абнормни нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ във всички проучвания фаза 2 и 3 (включително съответни открити продължения) е 17 от 483 пациенти при средна продължителност на експозицията 79,5 седмици. Това е честота 2,3 събития на 100 пациентогодини експозиция на амбрисентан. В дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E, през 2-та година, рискът от поява на повишени нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ при пациенти, лекувани с амбрисентан е 3,9%.

Друга клинична информация

В проучване фаза 2 (AMB220) се наблюдава подобрене на хемодинамичните показатели при пациенти с БАХ ($n = 29$) след 12 седмици. Лечението с амбрисентан води до повишаване на средния сърдечен индекс, понижаване на средното налягане в белодробната артерия и понижаване на средното белодробносъдово съпротивление.

При лечение с амбрисентан е съобщено понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. В плацебо контролирани клинични изпитвания, с продължителност 12 седмици, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане от изходното ниво до

края на лечението, е съответно 3 mm Hg и 4,2 mm Hg. В дългосрочно открито проучване ARIES-E, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, продължава до 4 години от лечението с амбрисентан.

По време на проучване за лекарствено взаимодействие при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан или силденафил и комбинацията е понасяна добре. Броят на пациентите, които са приемали едновременно амбрисентан и силденафил в ARIES-E и AMB222 е съответно 22 (5,7%) и 17 (47%). При тези пациенти не са установени допълнителни проблеми по отношение на безопасността.

Клинична ефикасност в комбинация с тадалафил

Проведено е многоцентрово, двойносляпо, с активна контрола, насочвано от събития, фаза 3 проучване по отношение на изхода (AMB112565/AMBITION), за оценяване на ефикасността на начална комбинация на амбрисентан с тадалафил спрямо монотерапия с амбрисентан или тадалафил, при нелекувани преди това 500 пациенти с БАХ, рандомизирани съответно 2:1:1. Нито един от пациентите не е получавал самостоятелно плацебо. Първичният анализ е групата на комбинирана терапия спрямо сборни групи на монотерапия. Направени са също и подкрепящи сравнения на групата на комбинирана терапия спрямо групите на индивидуална монотерапия. Пациенти с тежка анемия, задържане на течности или редки заболявания на ретината са изключени съобразно критериите на изследователите. Пациенти със стойности на ALT и AST >2xULN на изходно ниво са също изключени.

На изходно ниво 96% от пациентите не са лекувани преди това с никакво специфично за БАХ лечение, а медианата на времето от поставяне на диагнозата до включване в проучването е 22 дни. Пациентите са започнали с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил и са титрирани до 40 mg тадалафил на 4-та седмица и до 10 mg амбрисентан на 8-ма седмица, освен ако не е имало проблеми с поносимостта. Продължителността на медианата на двойносляпо лечение при комбинираната терапия е по-голяма от 1,5 години.

Първичната крайна точка е времето до първа поява на събитие на клиничен неуспех, определено като:

- смърт или
- хоспитализация поради влошаване на БАХ,
- прогресия на заболяването,
- незадоволителен дългосрочен клиничен отговор.

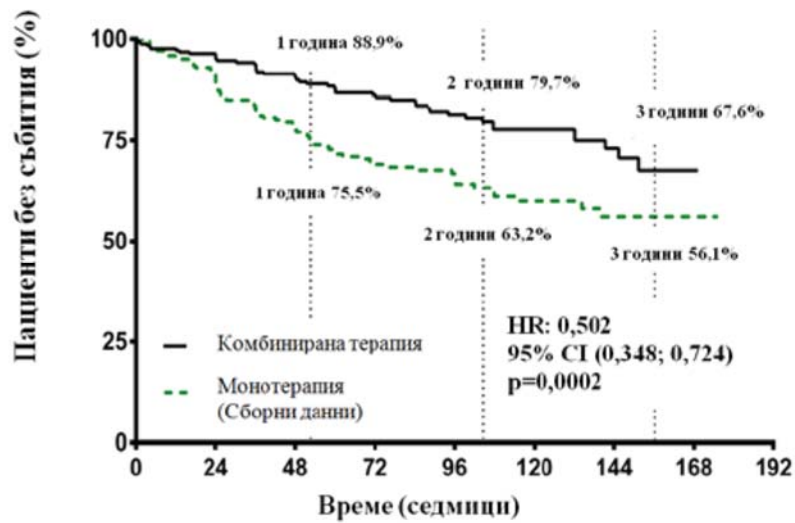
Средната възраст на всички пациенти е 54 години (SD 15; диапазон 18-75 години). На изходно ниво пациентите са с ФК II (31%) и ФК III (69%) по СЗО. Най-честата етиология в проучваната популация са идиопатична или наследствена БАХ (56%), следвани от БАХ, дължаща се заболявания на съединителната тъкан (37%), БАХ, свързана с лекарства и токсини (3%), коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (2%) и HIV (2%). Пациенти с ФК II и III по СЗО имат средно 6MWD 353 метра на изходно ниво.

Крайни точки за изход

Лечението с комбинирана терапия води до 50% намаление на риска (коэффициент на риск [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 до 0,724; p=0,0002) за съставната крайна точка за клиничен неуспех до последната визита за оценка в сравнение със сборната група на монотерапия [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и е постоянен, и се дължи на 63% намаление на хоспитализациите при комбинираната терапия. Ефикасността на комбинираната терапия върху първичната крайна точка е в съответствие със сравнението с индивидуалната монотерапия и в подгрупите по възраст, етнически произход, географски регион, етиология (ИБАХ/наследствена БАХ и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан). Ефектът за пациентите с ФК II и ФК III е значителен.

Фигура 1

Време до клиничен неуспех



Брой в риск:	253	229	186	145	106	71	36	4
Комбинирана терапия:	247	209	155	108	77	49	25	5
Монотерапия (Сборни данни):								

Таблица - 1

	Амбрисентан + Тадалафил (N=253)	Монотерапия Сборни данни (N=247)	Монотерапия с амбрисентан (N=126)	Монотерапия с тадалафил (N=121)
Време до първо събитие на клиничен неуспех (Потвърдено)				
Клиничен неуспех, n (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Коефициент на риск (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log-rank test)		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент като първо събитие на клиничен неуспех (Потвърден)				
Смърт (по всякакви причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Хоспитализация поради влошаване на БАХ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Прогресия на заболяването	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Незадоволителен дългосрочен клиничен отговор	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Време до първа хоспитализация поради влошаване на БАХ (Потвърдено)				
Първа хоспитализация, n (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Коефициент на риск (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)		0,0002	<0,0001	0,0124

Вторични крайни точки

Изследваните вторични крайни точки са:

Таблица 2

Вторични крайни точки (промяна от изходно ниво до 24-та седмица)	Амбрисентан + Тадалафил	Монотерапия сборни данни	Разлика и Доверителен интервал	p стойност
N-терминален прохормон/фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) (% намаление)	-67,2	-50,4	% разлика -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% участници, постигнали задоволителен клиничен отговор на 24-та седмица	39	29	Съотношение на шансовете 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (метра, средна промяна)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Идиопатична Белодробна Фиброза (ИБФ)

Проведено е проучване, включващо 492 пациенти (амбрисентан N=329, плацебо N=163) с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), 11% от които са били с вторична белодробна хипертония (група 3 по СЗО), което е прекратено предсрочно, след като е установено, че първичната крайна точка за ефикасност (проучване ARTEMIS-IPF) не може да бъде достигната. Наблюдавани са деветдесет случая (27%) на прогресия на ИБФ (включително хоспитализация поради респираторни проблеми) или смъртни случаи в групата на амбрисентан, в сравнение с 28 случая (17%) в групата на плацебо. По тази причина амбрисентан е противопоказан при пациенти с ИБФ, със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амбрисентан се абсорбира бързо при хора. След перорално приложение максималните плазмени концентрации (C_{max}) на амбрисентан обикновено се достигат за около 1,5 часа след прилагане на дозата както на гладно, така и след хранене. C_{max} и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално на дозата по време на прилагане на доза в терапевтичните граници. Стационарното състояние обикновено се достига след 4-дневно многократно прилагане.

Проучване за ефекта на храната, включващо приложение на амбрисентан при здрави доброволци на гладно и след прием на храна с високо съдържание на мазнини, показва, че C_{max} намалява с 12%, докато AUC остава непроменена. Това намаляване на пиковата концентрация не е клинично значимо и по тази причина амбрисентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Амбрисентан се свързва в много голяма степен с плазмените протеини. Свързването на амбрисентан с плазмените протеини *in vitro* е средно 98,8% и не зависи от концентрация в границите 0,2 - 20 mcg/ml. Амбрисентан се свързва предимно с албумина (96,5%) и в по-малка степен с алфа₁-киселия гликопротеин.

Разпределението на амбрисентан в еритроцитите е ниско със средно съотношение кръв:плазма 0,57 и 0,61 при индивиди от мъжки и женски пол, съответно.

Биотрансформация

Амбрисентан е несулфонамиден ЕРА (от класа на пропановата киселина).

Амбрисентан се глюкуронира посредством няколко UGT изоензима (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S), при което се образува амбрисентан глюкуронид (13%). Амбрисентан претърпява също и оксидативен метаболизъм основно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5 и CYP2C19, при което се образува 4-хидроксиметил амбрисентан (21%), който впоследствие се глюкуронира до 4-хидроксиметил амбрисентан глюкуронид (5%). Афинитетът за свързване на 4-хидроксиметил амбрисентан към човешкия ендотелинов рецептор е 65 пъти по-нисък от този на амбрисентан. По тази причина в концентрации, отчетени в плазмата (около 4% свързани с изходния амбрисентан), не се очаква 4-хидроксиметил амбрисентан да допринася за фармакологичната активност на амбрисентан.

In vitro данни показват, че амбрисентан 300 μ M води до по-малко от 50% инхибиране на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%), или на цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и NTCP. Освен това, амбрисентан не индуцира MRP2, Pgp или BSEP протеиновата експресия в хепатоцити на плъх. Взети заедно, *in vitro* данните предполагат, че амбрисентан в клинично значими концентрации (плазмена C_{max} до 3,2 μ M), не се очаква да има ефект върху UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 или върху транспорта чрез BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, или NTCP.

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза варфарин (25 mg), измерени чрез протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR), са проучени при 20 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин. Също така, едновременното прилагане с варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектът на 7-дневно прилагане на силденафил (20 mg три пъти дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан и ефектите на 7-дневно прилагане на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза силденафил са проучени при 19 здрави доброволци. Няма други промени във фармакокинетичните параметри на силденафил, N-дезметил-силденафил и амбрисентан, освен 13% увеличение на C_{max} на силденафил след едновременно прилагане с амбрисентан. Това слабо повишаване на C_{max} на силденафил не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.5).

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза тадалафил и ефектите на тадалафил в стационарно състояние (40 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан са проучени при 23 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на тадалафил. Също така, едновременното прилагане с тадалафил не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на кетоконазол (400 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза 10 mg амбрисентан са проучени при 16 здрави доброволци. Експозицията на амбрисентан, оценена чрез $AUC_{(0-inf)}$ и C_{max} се повишава с 35% и съответно с 20%. Малко вероятно е тази промяна в експозицията да има някаква клинична значимост и затова амбрисентан може да се прилага едновременно с кетоконазол.

При здрави доброволци са проучени ефектите при многократно прилагане на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (5 mg веднъж дневно), както и ефектите при многократно прилагане на амбрисентан (5 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно). При многократно прилагане на циклоспорин А, C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан се повишават (съответно 48% и 121%). Въз основа на тези промени, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Въпреки това, многократното прилагане на амбрисентан няма клинично значим ефект върху експозицията на циклоспорин А, и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

При здрави доброволци са проучени ефектите при интензивно и многократно прилагане на рифампицин (600 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (10 mg веднъж дневно). След първоначалните дози рифампицин се наблюдава преходно повишаване на $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан (121% и 116%, съответно след първата и втората доза рифампицин), вероятно дължащо се на рифампицин-медираното ОАТР инхибиране. Въпреки това няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан до ден 8, след прилагане на многократни дози рифампицин. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на амбрисентан (10 mg) върху фармакокинетиката на еднократна доза дигоксин са проучени при 15 здрави доброволци. Многократното прилагане на амбрисентан води до слабо увеличаване на AUC_{0-last} и на най-ниската концентрация на дигоксин и до повишаване на C_{max} на дигоксин с 29%. Наблюдаваното увеличаване на експозицията на дигоксин в присъствието на многократни дози амбрисентан не се счита за клинично значимо и не се изисква коригиране на дозата на дигоксин (вж. точка 4.5).

Ефектите на 12-дневно дозиране на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол (35 µg) и норетиндрон (1 mg) са проучени при здрави доброволци от женски пол. C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ се понижават слабо при етинилестрадиол (8% и съответно 4%) и се повишават слабо при норетиндрон (13% и съответно 14%). Тези промени в експозицията на етинилестрадиол или норетиндрон са малки и е малко вероятно да бъдат клинично значими (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Амбрисентан и неговите метаболити се елиминират предимно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. След перорално прилагане около 22% от приетата доза се възстановява в урината, като 3,3% е непроменен амбрисентан. Плазменият елиминационен полуживот при хора варира от 13,6 до 16,5 часа.

Специални популации

Основавайки се на резултатите от популяционен фармакокинетичен анализ при здрави доброволци и пациенти с БАХ фармакокинетиката на амбрисентан не се повлиява значително от пола или възрастта (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Амбрисентан не претърпява значителен бъбречен метаболизъм или бъбречен клирънс (екскреция). В популяционен фармакокинетичен анализ е установено, че креатининовият клирънс е статистически значима коварианта, като оказва влияние върху клирънса след перорално приложение на амбрисентан. Степента на намаляване на клирънса след перорално приложение е умерена (20-40%) при пациенти с умерено бъбречно увреждане и затова е малко

вероятно да има някакво клинично значение. Все пак, трябва да се обръща повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране с жлъчката и затова може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. В популяционен фармакокинетичен анализ клирънсът след перорално приложение намалява в зависимост от нарастващите нива на билирубина. Все пак степента на ефекта на билирубина е умерена (в сравнение с типичен пациент с билирубин 0,6 mg/dl, пациент с повишен билирубин 4,5 mg/dl би имал приблизително 30% по-нисък клирънс след перорално приложение на амбрисентан). Фармакокинетиката на амбрисентан при пациенти с чернодробно увреждане (със или без цироза) не е проучена. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази ($>3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради първичния фармакологичен ефект на класа лекарства, висока еднократна доза амбрисентан (напр. свръхдоза) може да понижи артериалното налягане и притежава потенциал да предизвика хипотония и симптоми, свързани с вазодилатация.

Амбрисентан не притежава доказана инхибиторна активност върху транспорта на жлъчните киселини или изразена хепатотоксичност.

След продължително прилагане на амбрисентан при гризачи при експозиции под терапевтичните нива при хора се наблюдават възпаление и промени в епитела на назалната кухина. След продължително прилагане на високи дози амбрисентан при кучета, при експозиции над 20 пъти по-високи от наблюдаваните при пациентите, се наблюдава слаб възпалителен отговор.

В назалната кухина на плъхове, третирани с амбрисентан при нива на експозиция 3-пъти по-високи от клиничната AUC, е наблюдавана хиперплазия на назалните кости на етмоидната спирална кост. Хиперплазия на назалните кости не се наблюдава при прилагане на амбрисентан при мишки и кучета. При плъхове хиперплазията на назалната спирална кост е познат отговор при назално възпаление - на базата на опита с други химични съединения.

Амбрисентан е кластогенен при изпитвания *in vitro* във високи концентрации върху клетки на бозайници. Няма доказателства за мутагенни или генотоксични ефекти на амбрисентан при бактерии или в две *in vivo* проучвания при гризачи.

В двегодишни проучвания при плъхове и мишки с перорално приложение на амбрисентан липсват данни за карциногенен потенциал. При мъжки плъхове, само при най-високите дози е наблюдавано слабо повишаване на честотата на доброкачествения тумор фиброаденом на млечната жлеза. Системната експозиция на амбрисентан при мъжките плъхове при тези дози (въз основа на AUC в стационарно състояние) е 6 пъти постигнатата при 10 mg/дневно клинична доза.

В проучвания за токсичност и фертилитет с перорална многократна доза при мъжки плъхове и мишки се наблюдава тубулна атрофия на тестисите, която понякога се свързва с аспермия, без граница за безопасност. Промените в тестисите не са напълно обратими по време на оценените периоди без прием. Не са наблюдавани обаче промени в тестисите в проучвания с продължителност до 39 седмици при кучета, при експозиция, превишаваща 35 пъти наблюдаваната при хора – на базата на AUC. При мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти на амбрисентан върху подвижността на сперматозоидите при всички тествани дози (до

300 mg/kg/ден). Слабо понижаване (<10%) на процента на морфологично нормалните сперматозоиди е наблюдавано при доза от 300 mg/kg/ден, но не и при доза 100 mg/kg/ден (>9-пъти клиничната експозиция при 10 mg/ден). Ефектът на амбрисентан върху фертилитета при мъже не е установен.

Амбрисентан е тератогенен при плъхове и зайци. При всички изпитвани дози са наблюдавани аномалии на долната челюст, езика и/или небцето. Освен това в проучването при плъхове е наблюдавана повишена честота на дефекти на междукламерната преграда, дефекти на магистрални кръвоносни съдове, аномалии на щитовидната жлеза и тимуса, осификация на базалната част на сфеноидната кост, и появата на умбиликална артерия, разположена от лявата страна на пикочния мехур, вместо от дясната страна. Тератогенността е предполагаем ефект на класа на ЕРА.

Прилагането на амбрисентан при женски плъхове в късна бременност и в периода на лактация, при експозиция 3 пъти над АUC при максималните препоръчвани дози за хора, води до нежелани събития в поведението на майката, намалена преживяемост на малките и увреждане на репродуктивната способност на потомството (при аутопсия се наблюдават малки тестиси).

При ювенилни плъхове, в периода от 7-ми до 26-ти, 36-ти или 62-ри ден от раждането, амбрисентан е прилаган перорално, веднъж дневно, като е установено намаляване на теглото на мозъка (-3% до -8%) без настъпване на морфологични или невроповеденчески промени след наблюдавани апнея, хипоксия и звуци по време на дишане. Тези ефекти настъпват при експозиции приблизително 1,8 до 7 пъти педиатричната експозиция при хора (на възраст между 9 и 15 години) при 10 mg, на базата на АUC. Клиничната значимост на тази находка за педиатричната популация не е напълно изяснена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза

Микрокристална целулоза (E460i)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E570)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (частично хидролизиран)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк (E553b)

Алура червен АС алуминиев лак (E129)

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.6 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC блистери.

Опаковки, съдържащи 30 филмирани таблетки и еднодозови блистери, съдържащи 30 x 1 или 60 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

или

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1,
2900 Komárom,
Унгария

или

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни органи план за разпространение преди лекарствения продукт да бъде пуснат на пазар на дадена територия, като се гарантира, че всички пациенти, които приемат Амбрисентан Mylan, са снабдени с приложимите обучителни материали.

- Карта за напомняне на пациента

Картата за напомняне на пациента трябва да включва следната информация:

- Амбрисентан Mylan е тератогенен при животни.
- Бременни жени не трябва да приемат Амбрисентан Mylan.
- Жените с детероден потенциал трябва да използват надеждна контрацепция.
- Необходимо е да се правят тестове за бременност всеки месец.
- Необходимо е да се мониторира редовно чернодробната функция, защото Амбрисентан Mylan може да причини чернодробно увреждане,

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и алура червен АС алуминиев лак (E129). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Амбрисентан Mylan 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и алура червен АС алуминиев лак (E129). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Амбрисентан Mylan 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки

амбрисентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки

амбрисентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирани таблетки Амбрисентан Mylan 10 mg филмирани таблетки

амбрисентан (ambrisentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Амбрисентан Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Амбрисентан Mylan
3. Как да приемате Амбрисентан Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Амбрисентан Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Амбрисентан Mylan и за какво се използва

Амбрисентан Mylan съдържа активното вещество амбрисентан. Той принадлежи към група лекарства, наречени други антихипертензивни средства (използвани за лечение на високо кръвно налягане).

Използва се за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни. БАХ представлява повишено кръвно налягане в кръвоносните съдове (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето към белите дробове. При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни и сърцето трябва да работи повече, за да изпомпва кръвта през тях. Това е причина хората да се чувстват изморени, замаяни и да имат задух.

Амбрисентан Mylan разширява белодробните артерии, като по този начин улеснява сърцето да изпомпва кръв през тях. Това понижава кръвното налягане и облекчава симптомите.

Амбрисентан Mylan може също да се използва в комбинация с други лекарства, прилагани за лечение на БАХ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Амбрисентан Mylan

Не приемайте Амбрисентан Mylan:

- ако сте **алергични** към амбрисентан, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **бременна**, ако **планирате да забременеете** или ако **има възможност да забременеете**, защото не използвате надеждни методи за предпазване (контрацепция). Моля прочетете информацията в раздел „Бременност“.
- ако **кърмите**. Моля прочетете информацията в раздел „Кърмене“.

- ако **имате заболяване на черния дроб**. Кажете на Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.
- ако имате **разрастване на съединителна тъкан в белите дробове**, с неизвестен произход (идиопатична белодробна фиброза).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете това лекарство, ако имате:

- чернодробни проблеми
- анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- подуване на ръцете, глезените или стъпалата, причинено от течност (*периферен оток*)
- заболяване на белия дроб, при което вените в белите дробове са блокирани (*белодробна венооклузивна болест*).

Вашият лекар ще реши дали Амбрисентан Mylan е подходящ за Вас.

Ще имате нужда от редовни изследвания на кръвта

Преди да започнете прием на Амбрисентан Mylan и на редовни интервали, докато го приемате, Вашият лекар ще Ви прави кръвни изследвания за да провери:

- дали имате анемия
- дали Вашият черен дроб функционира правилно.

→ Важно е редовно да Ви се правят кръвни изследвания, докато приемате Амбрисентан Mylan.

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира правилно, включват:

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- висока температура (треска)
- болка в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница)
- потъмняване на урината
- сърбеж по кожата.

Ако забележите някои от тези признаци:

→ **Кажете незабавно на Вашия лекар.**

Деца и юноши

Амбрисентан Mylan не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

Други лекарства и Амбрисентан Mylan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Вашият лекар може да коригира дозата на Амбрисентан Mylan, ако започнете да приемате циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация или за лечение на псориазис).

Ако приемате рифампицин (антибиотик, използван за лечение на тежки инфекции) Вашият лекар ще Ви наблюдава, когато започнете прием на Амбрисентан Mylan.

Вашият лекар може да Ви наблюдава, ако приемате други лекарства (напр. илопрост, епопростенол, силденафил), използвани за лечение на БАХ.

→ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате някое от тези лекарства.

Бременност

Амбрисентан Мулан може да увреди неродено дете, заченато преди, по време на лечението или скоро след него.

→ **Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване** (контрацепция), докато приемате Амбрисентан Мулан. Кажете на Вашия лекар за това.

→ **Не приемайте Амбрисентан Мулан, ако сте бременна или планирате да забременеете.**

→ **Ако забременеете или мислите, че можете да забременеете, докато приемате Амбрисентан Мулан, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.**

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да си направите тест за бременност преди да започнете да приемате Амбрисентан Мулан, и периодично по време на приема на това лекарство.

Кърмене

Не е известно дали Амбрисентан Мулан преминава в кърмата.

→ **Не кърмете, докато приемате Амбрисентан Мулан.** Кажете на Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж, който приема Амбрисентан Мулан, има вероятност това лекарство да понижи броя на сперматозоидите Ви. Обърнете се към Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или това Ви безпокои.

Шофиране и работа с машини

Амбрисентан Мулан може да причини нежелани реакции като ниско кръвно налягане, замаяност, умора (вижте точка 4), които могат да окажат влияние върху способността Ви за шофиране или работа с машини. Симптомите на заболяването Ви също могат да предизвикат отслабване на способностите Ви за шофиране или работа с машини.

→ **Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре.**

Амбрисентан Мулан таблетки съдържа лактоза и алура червен (E129)

Амбрисентан Мулан таблетки съдържа малки количества захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари:

→ **Обърнете се към Вашия лекар**, преди да започнете приема на този лекарствен продукт.

Амбрисентан Мулан таблетки съдържа багрилото алура червен АС алуминиев лак (E129), което може да причини алергични реакции.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Амбрисентан Mylan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, питайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Амбрисентан Mylan да приемате

Обичайната доза Амбрисентан Mylan е една таблетка от 5 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата Ви до 10 mg веднъж дневно.

Ако приемате циклоспорин А, не вземайте повече от една таблетка Амбрисентан Mylan от 5 mg, веднъж дневно.

Как да приемате Амбрисентан Mylan

Най-добре е да приемате Вашата таблетка по едно и също време всеки ден. Погълщайте таблетката цяла, с чаша вода. Недейте да разделяте, разтрошавате или дъвчете таблетката. Може да приемате Амбрисентан Mylan със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Амбрисентан Mylan

Ако сте приели твърде много таблетки, може да е по-вероятно да получите нежелани реакции, като главоболие, зачервяване, замаяност, гадене или ниско кръвно налягане, което може да доведе до прималвяване:

→ **Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте приели повече таблетки от предписаното.**

Ако сте пропуснали да приемете Амбрисентан Mylan

Ако забравите да приемете доза Амбрисентан Mylan, приемете таблетката веднага след като си спомните и продължете да приемате следващите дози както преди.

→ **Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.**

Не спирайте да приемате Амбрисентан Mylan без съвета на Вашия лекар.

Лечението с Амбрисентан Mylan Ви е необходимо, за да контролирате Вашата БАХ.

→ **Не спирайте приема на Амбрисентан Mylan, докато не обсъдите това с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Състояния, за които Вие и Вашият лекар трябва да следите:

Алергични реакции

Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до един на 10** души. Може да забележите обрив или сърбеж и подуване (обикновено на лицето, устните, езика или гърлото), което може да предизвика трудности при дишането или преглъщането.

Подуване (оток), особено на глезените и стъпалата

Това е много честа нежелана реакция, която може да засегне **повече от един на 10** души.

Сърдечна недостатъчност

Дължи се на невъзможността на сърцето да изпомпва достатъчно кръв, което води до задух, голяма умора и подуване на глезените и краката. Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до един на 10** души.

Анемия (намален брой на червените кръвни клетки)

Това е заболяване на кръвта, което може да причини умора, слабост, задух и общо неразположение. Понякога това налага преливане на кръв. Това е много честа нежелана реакция, която може да засегне **повече от един на 10** души.

Хипотония (ниско кръвно налягане)

Това може да причини замаяване. Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до един на 10** души.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако получите някоя от тези нежелани реакции или ако те настъпят внезапно след прием на Амбрисентан Mylan.

Важно е редовно да Ви се правят кръвни изследвания, за да се провери за поява на анемия и дали черният Ви дроб функционира правилно. **Уверете се, че сте прочели и информацията в точка 2** „Ще имате нужда от редовни изследвания на кръвта” и „Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира правилно”.

Другите нежелани реакции, включват

Много чести нежелани реакции:

- главоболие
- замаяност
- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм)
- влошаване на задуха скоро след започване на лечението с Амбрисентан Mylan
- хрема или запушен нос, запушване или болка в синусите
- гадене
- диария
- усещане за умора

В комбинация с тадалафил (друго лекарство за БАХ) в допълнение към посоченото по-горе:

- зачервяване на кожата
- повръщане
- болка в гърдите/дискомфорт.

Чести нежелани реакции:

- замъглено зрение или други промени в зрението
- прилошаване
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- хрема
- запек
- болка в стомаха (корема)
- болка в гърдите или дискомфорт
- зачервяване на кожата
- повръщане
- усещане за слабост

- кръвотечение от носа
- обрив.

В комбинация с тадалафил

В допълнение към посоченото по-горе, освен отклонения в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция:

- шум в ушите (*тинитус*) само при прием на комбинираното лечение.

Нечести нежелани реакции:

- увреждане на черния дроб
- възпаление на черния дроб, причинено от собствената защита на организма (*автоимунен хепатит*).

В комбинация с тадалафил

- внезапна загуба на слуха.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V*](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Амбрисентан Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Амбрисентан Mylan

Активното вещество е амбрисентан.
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg или 10 mg.

Другите съставки са: лактоза (вижте точка 2, „Амбрисентан Mylan таблетки съдържа лактоза“), микрокристална целулоза (E460i), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат (E570), поливинилов алкохол, частично хидролизиран, титанов диоксид (E171), макрогол/PEG, талк (E553b), алура червен (E129) (вижте точка 2, „Амбрисентан Mylan таблетки съдържа алура червен (E129)“), индиго кармин.

Как изглежда Амбрисентан Mylan и какво съдържа опаковката

Амбрисентан Mylan 5 mg филмирана таблетка (таблетка) е розова, кръгла, двойно изпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение "M" от едната страна и "AN" от другата страна.

Амбрисентан Mylan 10 mg филмирана таблетка (таблетка) е розова, с форма на капсула, двойно изпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение "M" от едната страна и "AN1" от другата страна.

Амбрисентан Mylan се доставя като 5 mg и 10 mg филмирани таблетки в опаковки от 30 таблетки и в еднодозови блистерни опаковки, съдържащи 30 x 1 таблетки или 60 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител

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

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

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.