

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder ca. 26 mg lactose og 10 mikrogram Allura Red AC Aluminium Lake.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Pink, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, der er præget med 'M' på den ene side og med 'AN' på den anden side, og har en diameter på cirka 5,7 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ambrisentan Mylan er indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter med WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder til kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH associeret med bindevævssygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Ambrisentan monoterapi

Ambrisentan Mylan skal tages oralt. Den sædvanlige initialdosis er 5 mg én gang dagligt, som kan øges til 10 mg dagligt afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet.

Ambrisentan i kombination med tadalafil

Ved anvendelse i kombination med tadalafil bør Ambrisentan Mylan titreres til 10 mg én gang dagligt.

I AMBITION-studiet fik patienterne 5 mg ambrisentan dagligt i de første 8 uger, før de blev titreret op til 10 mg, afhængigt af tolerabilitet (se pkt. 5.1). Ved kombination med tadalafil fik patienterne initialt 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Afhængigt af tolerabiliteten blev tadalafil-dosis øget til 40 mg efter 4 uger, og ambrisentandosis blev øget til 10 mg efter 8 uger. Flere end 90% af patienterne kom op på dette dosisniveau. Dosis kunne også nedsættes afhængigt af tolerabilitet.

Begrænsede data tyder på, at brat ophør med ambrisentan ikke er forbundet med *rebound*-forværring af PAH.

Ved administration sammen med ciclosporin A må ambrisentandosis højst være 5 mg dagligt, og patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Specielle populationer

Eldre

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er kun begrænset erfaring med brug af ambrisentan hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Behandlingen skal derfor indledes med forsigtighed hos disse patienter, og der skal udvises særlig forsigtighed, hvis dosis øges til 10 mg ambrisentan.

Nedsat leverfunktion

Ambrisentan er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Da ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, kan det forventes, at nedsat leverfunktion vil øge eksponeringen (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Behandling med ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (større end 3 gange øvre normalgrænse ($>3xULN$ (Upper Limit of Normal))); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Ambrisentans sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.3 vedrørende data, der er tilgængelige hos unge dyr).

Administration

Det anbefales, at tabletten synkes hel. Tabletten kan tages med eller uden mad. Det anbefales, at tabletten ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).

Baseline-værdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) $>3xULN$ (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) med og uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risk/benefit-profilen for ambrisentan kan ikke fastslås hos patienter med PAH WHO-funktionsklasse I, da ambrisentan ikke er undersøgt hos et tilstrækkeligt antal af disse patienter.

Effekten af ambrisentan som monoterapi er ikke fastslået hos patienter med PAH WHO-funktionsklasse IV. Behandling, som anbefales i sygdommens svære stadier (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forringes.

Leverfunktion

Abnormiteter i leverfunktionen er blevet forbundet med PAH. Tilfælde forenelige med autoimmun hepatitis, inklusive mulig eksacerbation af en underliggende autoimmun hepatitis, leverskade og forhøjede leverenzymmer med mulig sammenhæng med behandlingen, er set i forbindelse med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor skal leveraminotransferaserne (ALAT og ASAT) vurderes, før behandling med ambrisentan igangsættes, og behandling må ikke indledes hos patienter med baseline-værdier for ALAT og/eller ASAT >3xULN (se pkt. 4.3).

Patienterne skal monitoreres for tegn på leverskade, og månedlig monitorering af ALAT og ASAT anbefales. Hvis en patient udvikler vedvarende, uforklarlig klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, eller hvis ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse ledsages af tegn eller symptomer på leverskader (f.eks. gulsot), skal ambrisentan seponeres.

Hos patienter, der ikke har kliniske symptomer på leverskade eller gulsot, kan genoptagelse af behandlingen med ambrisentan overvejes, når abnormiteterne i leverenzymmerne er forsvundet. Det anbefales at konsultere en leverspecialist.

Hæmoglobinkoncentration

Nedsat hæmoglobinkoncentration og hæmatokrit er blevet forbundet med anvendelse af endotelinreceptorantagonister (ERA'er), herunder ambrisentan. De fleste tilfælde optrådte i løbet af de første 4 behandlingsuger, og generelt stabiliseredes hæmoglobin herefter. Middelfaldene i forhold til baseline (rangerende fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hæmoglobinkoncentrationerne blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i den langvarige, ublindede forlængelse af de pivotale kliniske fase 3-studier. I post-marketing-perioden har der været rapporter om transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling med ambrisentan frarådes hos patienter med klinisk signifikant anæmi. Det anbefales, at hæmoglobin og/eller hæmatokrit måles undervejs i behandlingen med ambrisentan, f.eks. efter 1 måned, 3 måneder og derefter periodisk iht. klinisk praksis. Hvis der ses et klinisk signifikant fald i hæmoglobin eller hæmatokrit, og andre årsager er udelukket, skal det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen. Incidensen af anæmi var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 15%) sammenlignet med incidensen af anæmi, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 7% og 11%).

Væskeretention

Der er set perifere ødemer ved anvendelse af ERA'er, herunder ambrisentan. De fleste tilfælde af perifere ødemer, der blev observeret i kliniske studier med ambrisentan, var lette til moderate, men hos patienter ≥65 år kan ødemer forekomme med større hyppighed, og være mere alvorlige. Perifere ødemer forekom hyppigere med 10 mg ambrisentan i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.8).

Der er modtaget postmarketing-rapporter om væskeretention, der opstod inden for nogle uger efter påbegyndt behandling med ambrisentan, og som i nogle tilfælde har krævet intervention med diuretikum eller hospitalsindlæggelse for genopretning af væskebalancen eller behandling af dekompenseret hjerteinsufficiens. Hvis patienterne har eksisterende væskeretention, skal denne korrigeres med passende behandling før opstart af ambrisentan.

Hvis der udvikles klinisk signifikant væskeretention under behandling med ambrisentan, med eller uden vægtøgning, skal der foretages en yderligere vurdering for at fastlægge årsagen. Årsagen kan f.eks. være ambrisentan eller eksisterende hjerteinsufficiens, og det skal vurderes, om der kræves specifik behandling eller seponering af ambrisentan. Incidensen af perifere ødemer var øget, når

ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 45%) sammenlignet med incidensen af perifere ødemer, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 38% og 28%). Forekomsten af perifere ødemer var højest inden for den første måned efter behandlingsstart.

Kvinder i fertil alder

Behandling med Ambrisentan Mylan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Hvis der er tvivl om, hvilken prævention den enkelte patient skal bruge, bør henvisning til en gynækolog overvejes. Det anbefales, at der tages graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af lungeødem er rapporteret i forbindelse med administration af vasodilaterende lægemidler, f.eks. ERA'er, til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Hvis PAH-patienter udvikler akut lungeødem under behandling med ambrisentan, skal muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom derfor overvejes.

Samtidig administration med andre lægemidler

Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjælpemidler

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder azo-farvestoffet Allura Red AC Aluminium Lake (E129), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. lægemidlet er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro- og *in vivo*-non-kliniske undersøgelser har vist, at ambrisentan hverken hæmmer eller fremmer fase I- eller II-lægemiddelmetaboliserende enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Dette tyder på, at ambrisentan ikke ændrer profilen for lægemidler, som metaboliseres af disse pathways.

Ambrisentans potentiale for at inducere CYP3A4 er undersøgt hos raske frivillige. Resultaterne tyder på, at ambrisentan ikke har induktiv effekt på CYP3A4-isoenzymet.

Ciclosporin A

Samtidig steady state-administration af ambrisentan og ciclosporin A gav en fordobling af ambrisentaneksponeringen hos raske frivillige. Dette kan skyldes ciclosporin A's hæmning af transportører og metaboliske enzymer, som er involveret i ambrisentans farmakokinetik. Ambrisentandosis skal derfor begrænses til 5 mg én gang dagligt, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Gentagne doser ambrisentan har ingen indvirkning på ciclosporin A's eksponering, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

Rifampicin

Samtidig administration af rifampicin (en hæmmer af organisk anion-transporterende polypeptid [OATP], en stærk CYP3A- og 2C19-inducer samt inducer af P-glykoprotein (P-gp) og

uridindifosfatglukuronosyltransferaser [UGT'er]), er blevet kædet sammen med en forbigående stigning (omtrent en fordobling) i eksponeringen for ambrisentan efter første dosis hos raske frivillige personer. På dag 8 har steady state-administration af rifampicin dog ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ambrisentan. Patienter i ambrisentanbehandling skal nøje overvåges, når rifampicinbehandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehæmmere

Samtidig administration af ambrisentan og en fosfodiesterasehæmmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge substrater af CYP3A4), til raske frivillige, påvirkede ikke farmakokinetikken af fosfodiesterasehæmmeren eller ambrisentan signifikant (se pkt. 5.2).

Andre målrettede PAH-behandlinger

Ambrisentans virkning og sikkerhed ved administration sammen med anden PAH-behandling (f.eks. prostanoider og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer) er ikke specifikt undersøgt i kontrollerede kliniske studier med PAH-patienter (se pkt. 5.1). Baseret på data fra den kendte biotransformation forventes ingen specifikke lægemiddelinteraktioner med opløselige guanylatcyklase-stimulatorer eller prostanoider (se pkt. 5.2). Der er dog ikke foretaget specifikke lægemiddelinteraktionsstudier med disse aktive stoffer, og forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration.

Orale antikonceptiva

I et klinisk studie med raske personer påvirkede steady state-dosering (10 mg ambrisentan én gang dagligt) ikke signifikant enkeltdosis-farmakokinetikken af et oralt kombinations-antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol og norethindron (se pkt. 5.2). På baggrund af dette farmakokinetikstudie forventes ambrisentan ikke at påvirke eksponeringen for antikonceptionsmidler indeholdende østrogen eller progestogen signifikant.

Warfarin

I en undersøgelse med raske frivillige påvirkede ambrisentan ikke steady state-farmakokinetikken og antikoagulationsaktiviteten af warfarin (se pkt. 5.2). Warfarin havde heller ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken af ambrisentan. Ambrisentan havde heller ingen samlet virkning på den ugentlige dosis af warfarinantikoagulant, protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR) hos patienterne.

Ketoconazol

Steady state-administration af ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede ikke i en klinisk signifikant stigning i eksponeringen for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Ambrisentans virkning på xenobiotiske transportører

Ved klinisk relevante koncentrationer har ambrisentan *in vitro* ingen hæmmende effekt på humane transportører, herunder P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistensprotein (BCRP), multi-drugresistensprotein 2 (MRP2), galtesalteksportpumpe (BSEP), organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for P-gp-medieret effluks.

In vitro-studier i rotte-hepatocytter har desuden vist, at ambrisentan ikke inducerede ekspression af Pgp, BSEP eller MRP2.

Steady state-administration af ambrisentan til raske frivillige havde ingen klinisk relevant virkning på enkeltdosis-farmakokinetikken af digoxin (et substrat for P-gp) (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Behandling med ambrisentan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger en negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Det anbefales, at der tages en graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist, at ambrisentan er teratogent. Der er ingen erfaring med behandling af mennesker.

Kvinder, der behandles med ambrisentan, skal informeres om risikoen for fosterskader, og anden behandling skal igangsættes, hvis kvinden bliver gravid (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ambrisentan udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt i dyrestudier, om ambrisentan udskilles i mælk. Amning er derfor kontraindiceret hos patienter, der tager ambrisentan (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Udviklingen af testikulær tubulusatrofi hos dyr er blevet forbundet med kronisk indgift af ERA'er, herunder ambrisentan (se pkt. 5.3). I studiet ARIES-E blev der ikke fundet klart bevis for en skadelig virkning af længerevarende eksposition for ambrisentan på sædtallet, men kronisk administration af ambrisentan blev sat i forbindelse med ændringer i markører for spermatogenese. Et fald i plasmakoncentrationen for inhibin-B og en øget plasmakoncentration af FSH blev observeret. Virkningen på fertiliteten hos mænd kendes ikke, men en ugunstig påvirkning af spermatogenesis kan ikke udelukkes. I kliniske studier er kronisk administration af ambrisentan ikke blevet forbundet med en ændring i plasma-testosteron.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ambrisentan påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og ambrisentans bivirkningsprofil (såsom hypotension, svimmelhed, asteni og træthed) skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder (se pkt. 4.8). Patienter skal være klar over, hvordan de kan blive påvirket af ambrisentan, før de kører bil og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ambrisentans sikkerhed er undersøgt som monoterapi og/eller i kombination i kliniske studier med flere end 1.200 patienter med PAH (se pkt. 5.1). Bivirkningerne, som blev identificeret fra 12-ugers placebokontrollerede kliniske forsøgsdata, er listet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Information fra længerevarende, ikke-placebokontrollerede studier (ARIES-E og AMBITION (kombination med tadalafil)) er også inkluderet nedenfor. Ingen tidligere ukendte bivirkninger blev identificeret ved langtidsbehandling eller ved kombination af ambrisentan med tadalafil. Ved længere tids observation i ukontrollerede studier (middelobservation på 79 uger) svarede sikkerhedsprofilen til den, der blev set i korttidsstudierne. Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning er også medtaget.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med ambrisentan, var perifert ødem, væskeretention og hovedpine (inkl. sinus hovedpine, migræne). Den høje dosis (10 mg) var associeret med en højere

bivirkningshyppighed, og perifert ødem havde tendens til at være mere alvorlig hos patienter ≥ 65 år i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). For dosisrelaterede bivirkninger afspejler hyppighedskategorien den høje dosis af ambrisentan. Hyppighedskategorierne tager ikke højde for andre faktorer, såsom varierende studielængde, forud eksisterende tilstande og patientkarakteristika ved baseline. Bivirkningshyppighederne baseret på erfaring fra kliniske studier afspejler ikke nødvendigvis hyppigheden, der vil ses ved normal klinisk praksis. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de mest alvorlige først.

	Ambrisentan (ARIES-C og post marketing)	Ambrisentan (AMBITION og ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Blod og lymfesystem</i>			
Anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit)	Almindelig ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Immunsystemet</i>			
Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, udslæt, kløe)	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
<i>Nervesystemet</i>			
Hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne)	Meget almindelig ²	Meget almindelig	Meget almindelig
Svimmelhed	Almindelig ³	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Øjne</i>			
Sløret syn, nedsat syn	Ikke kendt ⁴	Almindelig	Almindelig
<i>Øre og labyrint</i>			
Tinnitus	IR	IR	Almindelig
Pludseligt høretab	IR	IR	Ikke almindelig
<i>Hjerte</i>			
Hjerteinsufficiens	Almindelig ⁵	Almindelig	Almindelig
Palpitationer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Vaskulære sygdomme</i>			
Hypotension	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Flushing	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Synkope	Ikke almindelig ³	Almindelig	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>			
Epistaxis	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Dyspnø	Almindelig ^{3,6}	Meget almindelig	Meget almindelig
Kongestion i øvre luftveje (f.eks næse, sinus), sinusitis og nasopharyngitis, rhinitis	Almindelig ⁷		

Nasopharyngitis		Meget almindelig	Meget almindelig
Sinuitis, rhinitis		Almindelig	Almindelig
Nasal kongestion		Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Mave-tarm-kanalen</i>			
Kvalme, opkastning, diarré	Almindelig ³		
Kvalme		Meget almindelig	Meget almindelig
Opkastning		Almindelig	Meget almindelig
Diarré		Meget almindelig	Meget almindelig
Abdominalsmerter	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>			
Lever-skade (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig ^{3, 8}	IR	IR
Autoimmun hepatitis (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig ^{3, 8}	IR	IR
Leveraminotransferasesstigning	Almindelig ³	IR	IR
<i>Hud og subkutane væv</i>			
Udslæt	IR	Almindelig ⁹	Almindelig ⁹
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>			
Perifert ødem, væskeretention	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Smerter/ubehag i brystet	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Asteni	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Udmattelse	Almindelig ³	Meget almindelig	Meget almindelig

IR – ikke rapporteret

¹ Se afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

² Hyppigheden af hovedpine var højere med 10 mg ambrisentan.

³ Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning: hyppighederne er baseret på erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier.

⁴ Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning.

⁵ De fleste tilfælde af hjerteinsufficiens var forbundet med væskeretention. Data kommer fra rutinemæssig lægemiddelovervågning, hyppighederne er baseret på statistisk modellering af data fra placebokontrollerede kliniske studier.

⁶ Tilfælde af forværret dyspnø af ukendt ætiologi er set kort efter behandlingsstart med ambrisentan.

⁷ Hyppigheden af tilstoppet næse under behandling med ambrisentan var dosisafhængig.

⁸ Tilfælde af autoimmun hepatitis, inklusive tilfælde af eksacerbation af autoimmun hepatitis, og leverskade er set under behandling med ambrisentan.

⁹ Udslæt inkluderer erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lavt hæmoglobin

I post-marketing-perioden er der rapporteret tilfælde af transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.4). Forekomsten af lavt hæmoglobin (anæmi) var højere med 10 mg ambrisentan. Igennem de 12-ugers placebokontrollerede fase 3-studier faldt middel-hæmoglobinkoncentrationerne for patienterne i ambrisentan-grupperne. Faldene blev fundet så tidligt som i uge 4 (fald på 0,83 g/dl).

Middelændringerne i forhold til baseline så ud til at stabiliseres i løbet af de efterfølgende 8 uger. I alt 17 patienter (6,5%) i ambrisentan-gruppen havde et fald i hæmoglobin, som var $\geq 15\%$ i forhold til baseline, og som faldt til under normalgrænsen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med ambrisentan i større doser end 10 mg/dag til PAH-patienter. Hos raske frivillige blev der i forbindelse med enkelt doser på 50 og 100 mg (5-10 gange den maksimalt anbefalede dosis) set hovedpine, rødmen, svimmelhed, kvalme og tilstopning af næsen.

Pga. virkningsmekanismen kan en overdosis af ambrisentan resultere i hypotension (se pkt. 5.3). I tilfælde af udtalt hypotension kan det være nødvendigt med aktiv kardiovaskulær støtte. Der findes ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan er en oralt aktivt ERA af gruppen propionsyre, som er selektiv for endotelin A-receptoren (ET_A). Endotelin spiller en signifikant rolle i patofysiologien for PAH.

Ambrisentan er en potent (K_i 0,016 nM) og højselektiv ET_A -antagonist (ca. 4.000 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B).

Ambrisentan blokerer ET_A -receptor-undertypen, som hovedsagelig findes på karrenes glatte muskelceller og på hjertemyocytter. Blokeringen forhindrer endotelin-medieret aktivering af "second messenger"-systemer, der ellers ville resultere i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.

Ambrisentans selektivitet over for ET_A -receptoren forventes at medføre bevaret ET_B -receptormedieret produktion af vasodilatorerne nitrogenoxid og prostacyclin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, pivotale fase 3-multicenterstudier (ARIES-1 og -2). ARIES-1 omfattede 201 patienter og sammenlignede 5 mg og 10 mg ambrisentan med placebo. ARIES-2 omfattede 192 patienter og sammenlignede 2,5 mg og 5 mg ambrisentan med placebo. I begge studier blev ambrisentan tilføjet til patienternes støttende/bagvedliggende behandling, som kunne omfatte en kombination af digoxin, antikoagulantia, diuretika, oxygen og vasodilatorer (kalciumkanalblokkere, ACE-hæmmere). De patienter, der indgik i studiet, havde IPAH eller PAH associeret med bindevævssygdom (PAH-CTD). Hovedparten af patienterne havde symptomer i WHO's funktionsklasse II (38,4%) eller III (55,0%). Patienter med forud eksisterende leversygdom (cirrose eller klinisk signifikant forhøjede aminotransferaser) og patienter, som var i anden målrettet behandling for PAH (f.eks. prostanoider), blev udelukket. Hæmodynamiske parametre blev ikke vurderet i disse studier.

For fase 3-studierne var det primære endepunkt defineret som forbedring i funktionskapaciteten, målt som ændring i gangafstand ved 6 minutters gang (6MWD) i forhold til baseline efter 12 ugers

behandling. I begge studier resulterede behandling med ambrisentan, uanset dosis, i en signifikant forbedring af 6MWD.

For 5 mg-gruppen i ARIES-1 og -2 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger henholdsvis 30,6 m (95% CI: 2,9 til 58,3; $p = 0,008$) og 59,4 m (95% CI: 29,6 til 89,3; $p < 0,001$) sammenlignet med baseline. For 10 mg-gruppen i ARIES-1 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger 51,4 m (95% CI: 26,6 til 76,2; $p < 0,001$).

Der blev gennemført en præ-specificeret kombinationsanalyse af fase 3-studierne (ARIES-C). Den placebojusterede middelforbedring i 6MWD var for 5 mg-dosis: 44,6 m (95% CI: 24,3 til 64,9; $p < 0,001$) og for 10 mg-dosis: 52,5 m (95% CI: 28,8 til 76,2; $p < 0,001$).

ARIES-2 viste, at ambrisentan (kombineret dosis-gruppe) i signifikant grad udsatte tiden til klinisk forværring af PAH sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Hazard-ratioen viste en reduktion på 80% (95% CI: 47% til 92%). Klinisk forværring omfattede: dødsfald, lungetransplantation, indlæggelse pga. PAH, atrieseptostomi, tilføjelse af andre lægemidler til behandling af PAH samt kriterierne for udtræden før tid. I gruppen, der blev behandlet med kombineret dosis, blev der observeret en statistisk signifikant stigning ($3,41 \pm 6,96$) i den fysiske funktionskala på helbredsskemaet SF-36 sammenlignet med placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). 12 ugers behandling med ambrisentan medførte en statistisk signifikant forbedring på Borgs dyspnøskala (BDI) (placebojusteret BDI på $-1,1$ (95% CI: $-1,8$ til $-0,4$; $p = 0,019$; kombineret dosis-gruppe)).

Langtidsdata

Patienterne, der indgik i ARIES-1 og -2, var egnede til at indgå i et længerevarende, ublindet forlængelsesstudie, ARIES-E ($n = 383$). Den kombinerede middeleksponering var på ca. 145 ± 80 uger, og den maksimale eksponering var på ca. 295 uger. De vigtigste primære endepunkter i dette studie var forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med langvarig eksponering for ambrisentan, inklusive serum-LFT'er. De sikkerhedsmæssige fund, der blev observeret ved langvarig eksponering for ambrisentan i dette studie, var generelt i overensstemmelse med de resultater, der blev set i de 12-ugers placebokontrollerede studier.

Hos de personer, der fik ambrisentan (gruppe med kombineret ambrisentan-dosering), var den observerede sandsynlighed for overlevelse efter 1, 2 og 3 år henholdsvis 93%, 85% og 79%.

I et ublindet studie (AMB222) blev ambrisentan undersøgt hos 36 patienter for at vurdere forekomsten af øgede serumaminotransferasekoncentrationer hos patienter, som tidligere var ophørt med anden ERA-behandling pga. abnormiteter i aminotransferase. Efter en middelbehandlingstid på 53 uger med ambrisentan havde ingen af de inkluderede patienter et bekræftet serum-ALAT $> 3 \times \text{ULN}$, som krævede permanent ophør med behandlingen. I løbet af den tid var 50 % af patienterne skiftet fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den kumulative forekomst af abnormiteter i serumaminotransferase $> 3 \times \text{ULN}$ for alle fase 2- og fase 3-studierne (inkl. respektive ublindede forlængelser) var 17 ud af 483 personer i løbet af en middel eksponeringsvarighed på 79,5 uger. Dette svarer til en hyppighed på 2,3 hændelser pr. 100 patientår på ambrisentan. I ARIES-E, et langvarigt, ublindet forlængelsesstudie, var der en risiko på 3,9% for udvikling af serumaminotransferase-stigninger $> 3 \times \text{ULN}$ inden for 2 år hos de patienter, der blev behandlet med ambrisentan.

Anden klinisk information

I et fase 2-studie (AMB220) blev der efter 12 uger observeret forbedrede hæmodynamiske parametre hos patienter med PAH ($n=29$). Behandling med ambrisentan resulterede i en stigning i middelherteindeks, et fald i middel lungearterietryk og et fald i middel pulmonal vaskulær modstand.

Der er rapporteret om fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i forbindelse med ambrisentanbehandling. I placebokontrollerede kliniske studier af 12 ugers varighed var det

gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryksfald fra baseline til afslutning af behandlingen på hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Middelfaldene i det systoliske og diastoliske blodtryk blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i det langvarige, ublindede ARIES-E-studie.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige blev kombinationen af ambrisentan og sildenafil undersøgt. Der sås ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken for hverken ambrisentan eller sildenafil, og kombinationen blev tålt godt. Antallet af patienter, der fik ambrisentan og sildenafil samtidig i ARIES-E og AMB222, var henholdsvis 22 patienter (5,7%) og 17 patienter (47%). Der var ingen yderligere problemer med sikkerhed hos disse patienter.

Klinisk virkning ved kombination med tadalafil

For at vurdere virkningen af initial kombination af ambrisentan og tadalafil *vs.* monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil alene blev der udført et dobbeltblindet, hændelsesdrevet fase 3 outcome-multicenterstudie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) hos 500 behandlingsnaive PAH-patienter, der blev randomiseret 2:1:1. Ingen patienter fik placebo som monoterapi. Den primære analyse omfattede kombinationsgruppen *vs.* de puljede monoterapi-grupper. Der blev også foretaget supporterende sammenligninger af kombinationsbehandlingsgruppen *vs.* de individuelle monoterapi-grupper. Patienter med signifikant anæmi, væskeretention eller sjældne nethindesygdomme blev ekskluderet i henhold til investigators kriterier. Patienter med ALAT- og ASAT-værdier > 2xULN ved baseline blev også ekskluderet.

Ved baseline var 96% af patienterne naive over for enhver tidligere PAH-specifik behandling, og mediantiden fra diagnose til inklusion i studiet var 22 dage. Patienterne blev initieret på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil og blev titreret op til 40 mg tadalafil ved uge 4 og 10 mg ambrisentan ved uge 8, medmindre der var tolerabilitetsproblemer. Den mediane dobbeltblindede behandlingsvarighed for kombinationsbehandling var længere end 1,5 år.

Det primære endepunkt var tiden til første hændelse af klinisk behandlingssvigt, defineret som:

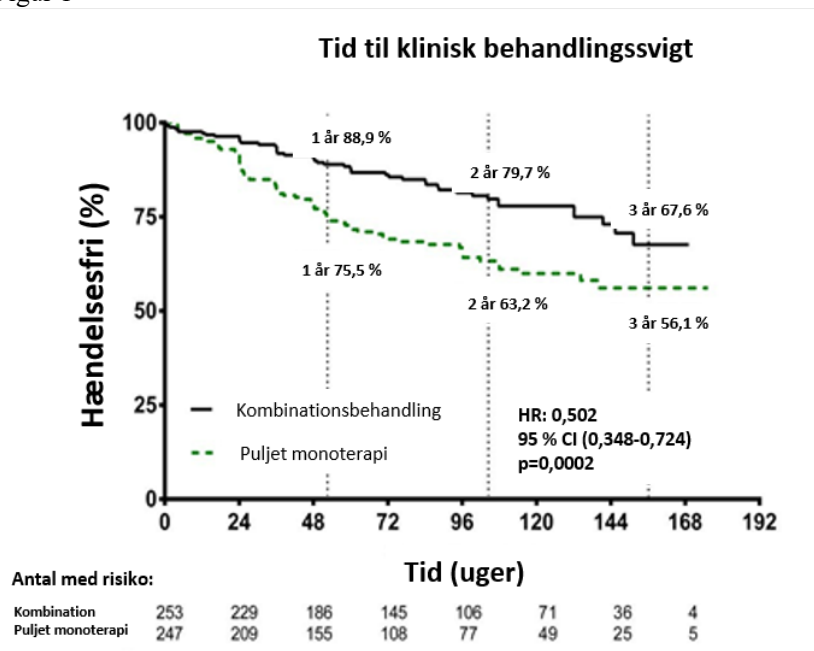
- død, eller
- hospitalsindlæggelse for forværring af PAH,
- sygdomsprogression;
- utilfredsstillende langvarigt klinisk respons.

Gennemsnitsalderen af alle patienter var 54 år (standardafvigelse 15; interval 18-75 år). Patienternes WHO-FC ved baseline var II (31%) og III (69%). Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (56%), efterfulgt af PAH som følge af bindevævssygdomme (37%), PAH associeret med lægemidler og toksiner (3%), korrigeret simpel kongenital hjertesygdom (2%) og HIV (2%). Patienter med WHO-FC II og III havde en gennemsnitlig 6MWD på 353 meter ved baseline.

Outcome endepunkter

Kombinationsbehandling resulterede i en 50% reduktion i risiko (hazard ratio [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 til 0,724; p=0,0002) for det sammensatte endepunkt for klinisk behandlingssvigt inden det afsluttende vurderingsbesøg, ved sammenligning med den puljede monoterapi-gruppe (figur 1 og tabel 1). Behandlingseffekten blev drevet af en reduktion på 63% i hospitalsindlæggelser ved kombinationsbehandling, der blev opnået tidligt, og som blev fastholdt. Virkningen af kombinationsbehandling på det primære endepunkt var konsistent ved sammenligning med de individuelle monoterapi-grupper og over subgrupper med alder, etnisk oprindelse, geografisk oprindelse, ætiologi (IPAH/hPAH og PAH-CTD). Virkningen var signifikant for både FC II- og FC III-patienter.

Figur 1



Tabel 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapi, puljede (N=247)	Ambrisentan- monoterapi (N=126)	Tadalafil- monoterapi (N=121)
Tid til første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)				
Klinisk behandlingssvigt, antal. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% CI)		0,502 (0,348-0,724)	0,477 (0,314-0,723)	0,528 (0,338-0,827)
P-værdi, Log-rank-test		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent som første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)				
Død (alle årsager)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalsindlæggelse for forværret PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Sygdomsprogression	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Utilfredsstillende langvarigt klinisk respons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)

Tid til første hospitalsindlæggelse for forværret PAH(evalueret)				
Første hospitalsindlæggelse, antal (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-værdi, Log-rank-test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter testet:

Tabel 2

Sekundære endepunkter (ændring fra baseline til uge 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapi, puljede	Difference og konfidensinterval	p-værdi
NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretisk peptid) (% reduktion)	-67,2	-50,4	% difference -33,8; 95% CI: -44,8 – -20,7	p<0,0001
% forsøgspersoner, som opnåede tilfredsstillende klinisk respons ved uge 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95 % CI: 1,05 – 2,32	p=0,026
6MWD (meter, median ændring)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00 – 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

Der har været udført et studie med 492 patienter (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvoraf 11% havde sekundær pulmonal hypertension (WHO-gruppe 3). Studiet blev imidlertid stoppet tidligt, efter at det blev fastslået, at studiet ikke kunne nå det primære endepunkt for effekt (ARTEMIS-IPF-studie). 90 tilfælde (27%) af IPF-progression (inklusive respiratorisk betingede hospitalsindlæggelser) eller død blev set i ambrisentan-gruppen sammenlignet med 28 tilfælde (17%) i placebo-gruppen. Ambrisentan er derfor kontraindiceret hos patienter med IPF med eller uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ambrisentan absorberes hurtigt hos mennesker. Efter oral administration ses maksimal plasmakoncentration (C_{max}) af ambrisentan typisk ca. 1,5 time efter indgift ved både faste og sammen med mad. C_{max} og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) stiger dosisproportionalt over hele det terapeutiske interval. Steady state nås generelt efter 4 dage med gentagen dosering.

Et studie af fødens påvirkning med raske frivillige, som fik ambrisentan under henholdsvis faste og sammen med mad med højt fedtindhold, viste, at C_{max} faldt 12%, mens AUC var uændret. Dette fald i peak-koncentration er ikke klinisk signifikant, og ambrisentan kan derfor tages med eller uden mad.

Fordeling

Ambrisentan er stærkt bundet til plasmaprotein. *In vitro*-plasmaproteinbindingen for ambrisentan var gennemsnitligt 98,8% og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,2 – 20 mikrogram/ml. Ambrisentan bindes primært til albumin (96,5%) og i mindre grad til alfa₁-syreglykoprotein.

Fordelingen af ambrisentan i de røde blodlegemer er lav med et middel forhold mellem blod og plasma på henholdsvis 0,57 og 0,61 hos mænd og kvinder.

Biotransformation

Ambrisentan er en non-sulfonamid (propionsyre)-ERA.

Ambrisentan bliver glukuronideret via adskillige UGT-isozymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S), og derved dannes ambrisentan-glukuronid (13%). Ambrisentan gennemgår også oxidativ metabolisme, hovedsagelig via CYP3A4 og i mindre grad CYP3A5 og CYP2C19. Herved dannes 4-hydroxymetyl-ambrisentan (21%), som yderligere glukuronideres til 4-hydroxymetyl-ambrisentanglukuronid (5%). Bindingsaffiniteten til den menneskelige endotelin-receptor er 65 gange mindre for 4-hydroxymetyl-ambrisentan end for ambrisentan. 4-hydroxymetyl-ambrisentan forventes derfor ikke at bidrage til den farmakologiske aktivitet for ambrisentan i de koncentrationer, der ses i plasma (ca. 4 % i forhold til oprindelig ambrisentan).

In vitro-data indikerer, at ambrisentan ved 300 µM resulterede i mindre end 50 % hæmning af UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (op til 30%) eller af cytokrom P450 - enzymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (op til 25%). *In vitro* har ambrisentan ingen hæmmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante koncentrationer, herunder Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Endvidere inducerede ambrisentan ikke ekspresion af MRP2, P-gp eller BSEP i rotte-hepatocytter. Samlet set antyder *in vitro*-data, at ambrisentan ikke kan forventes at have en effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450 - enzymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP ved klinisk relevante koncentrationer (plasma- C_{max} op til 3,2 µM).

Virksomheden af steady state-ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken og farmakodynamikken af en enkelt dosis warfarin (25 mg) (målt vha. PT og INR) blev undersøgt hos 20 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken af warfarin. På samme måde påvirker samtidig administration af warfarin ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virksomheden af 7 dages indgift af sildenafil (20 mg tre gange dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan, og virksomheden af 7 dages indgift af ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken ved en enkelt dosis sildenafil blev undersøgt hos 19 raske frivillige. Med undtagelse af en 13%-stigning i C_{max} for sildenafil efter samtidig administration af ambrisentan var der ikke ændringer i de farmakokinetiske parametre for hverken sildenafil, N-desmetyl-sildenafil eller ambrisentan. Den lette stigning i C_{max} for sildenafil anses ikke for klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Virksomheden af ambrisentan ved steady state (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkeltdosis tadalafil, og virksomheden af tadalafil ved steady state (40 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken ved en enkeltdosis ambrisentan blev undersøgt hos 23 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af tadalafil. På samme måde påvirker samtidig administration af tadalafil ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virksomheden af gentagne doser ketoconazol (400 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt 10 mg-dosis ambrisentan blev undersøgt hos 16 raske frivillige. Eksponeringen for ambrisentan blev

målt vha. $AUC_{(0-\infty)}$ og C_{max} , og der sås en stigning på henholdsvis 35% og 20%. Denne ændring i eksponering forventes ikke at have klinisk relevans, og ambrisentan kan derfor administreres samtidigt med ketoconazol.

Virkningen af gentagen indgift af ciclosporin A (100-150 mg to gange dagligt) på steady state-farmakokinetikken af ambrisentan (5 mg en gang dagligt) og virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (5 mg en gang dagligt) på steady state-farmakokinetikken af ciclosporin A (100-150 mg to gange dagligt) blev undersøgt hos raske frivillige. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ for ambrisentan blev forøget (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig administration af flere doser ciclosporin A. Baseret på disse ændringer skal doseringen af ambrisentan begrænses til 5 mg én gang dagligt, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Administration af flere doser ambrisentan har imidlertid ingen klinisk relevant virkning på ciclosporin A eksponering, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

Virkningen på steady state-farmakokinetikken af ambrisentan (10 mg en gang dagligt) efter akutte og gentagne doser rifampicin (600 mg en gang dagligt) er undersøgt hos raske frivillige personer. Efter initiale doser rifampicin er der set en forbigående forøgelse af ambrisentans $AUC_{(0-\tau)}$ (121% og 116% efter henholdsvis første og anden dosis rifampicin), formodentlig forårsaget af en rifampicin-medieret OATP-hæmning. Efter administration af adskillige doser rifampicin var der dog ingen klinisk relevant virkning på ambrisentan-eksponeringen på dag 8. Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken af enkelt doser digoxin blev undersøgt hos 15 raske frivillige. Adskillige doser ambrisentan resulterede i lette stigninger i digoxins AUC_{0-last} og lavpunkt-koncentrationer, samt en 29% stigning i digoxin- C_{max} . Stigningen i digoxin-eksponeringen set ved multiple doser ambrisentan anses ikke for klinisk relevant, og der kræves ingen dosisjustering af digoxin (se pkt. 4.5).

Virkningen af 12 dages behandling med ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt dosis oral antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol (35 µg) og norethindron (1 mg) blev undersøgt hos raske frivillige kvinder. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ var let nedsat for ethinylestradiol (hhv. 8% og 4%) og let forøget for norethindron (hhv. 13% og 14%). Disse ændringer i eksponering af ethinylestradiol eller norethindron var små og vil sandsynligvis ikke være klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Elimination

Ambrisentan og dets metabolitter udskilles primært med galden efter levermetabolisme og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Efter peroral indgift genfindes ca. 22% af den indgivne dosis i urinen, hvoraf 3,3% er uændret ambrisentan. Plasmaeliminationshalveringstiden hos mennesker varierer fra 13,6 til 16,5 timer.

Særlige populationer

Ud fra resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse med raske frivillige og patienter med PAH var farmakokinetikken for ambrisentan ikke signifikant påvirket af køn og alder (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Ambrisentan metaboliseres eller udskilles ikke i signifikant grad via nyrerne. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kreatininclearance er en statistisk signifikant kovariant, der påvirker den perorale clearance af ambrisentan. Men størrelsesordenen i faldet i oral clearance er beskeden (20-40%) hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og det er derfor usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, og det forventes derfor, at nedsat leverfunktion kan øge eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ambrisentan. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den orale clearance falder som funktion af stigende bilirubin-niveauer. Størrelsesordenen af virkningen af bilirubin er dog beskedent (sammenlignet med den typiske patient med en bilirubin på 0,6 mg/dl ville en patient med en forhøjet bilirubin på 4,5 mg/dl have ca. 30% lavere oral clearance af ambrisentan). Ambrisentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede niveauer af leveraminotransferaser ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Pga. ERA-klassens primære farmakologiske virkning kan en enkelt stor dosis af ambrisentan (dvs. en overdosis) sænke blodtrykket og muligvis forårsage hypotension og symptomer relateret til vasodilatation.

Det er ikke vist, at ambrisentan hæmmer galdesyretransporten eller er åbenlyst hepatotoksisk.

Efter kronisk administration er der set inflammation og ændringer i næsehulens epitel hos gnavere ved eksponeringer under det terapeutiske niveau hos mennesker. Hos hunde sås lette inflammatoriske reaktioner efter kroniske, høje doser ambrisentan ved eksponeringer på mere end 20 gange mere end hos patienter.

Næsebenschyperplasi af siben er set i næsehulen hos rotter, der var blevet behandlet med ambrisentan ved eksponeringer på 3 gange det kliniske AUC. Næsebenschyperplasi er ikke set efter administration af ambrisentan til mus og hunde. Hos rotter er hyperplasi af siben en anerkendt reaktion på nasal inflammation ud fra erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved test med høje koncentrationer i pattedyrsceller *in vitro*. Der sås ingen tegn på mutagen eller genotoksisk virkning ved ambrisentan i bakterier eller i to *in vivo*-gnaverstudier.

To års orale studier hos rotter og mus fandt ingen evidens for karcinogent potentiale. Der sås en lille stigning i fibroadenomer i brystet, en benign tumor, men kun hos hanrotter, som havde fået den højeste dosis. Systemisk eksponering for denne dosis ambrisentan (baseret på steady state-AUC) til hanrotter var 6-dobbelt i forhold til, hvad der blev set efter den kliniske dosis på 10 mg/dag.

Atrofi af testikulære tubuli, som lejlighedsvis var forbundet med aspermi, sås i studier af toksicitet efter gentagne orale doser og fertilitetstudier med hanrotter og -mus uden sikkerhedsmargin. Testikelændringerne var ikke helt normaliseret i de vurderede perioder uden indgift. Men der sås ingen testikelændringer i hundestudier af op til 39 ugers varighed ved en eksponering, der var 35 gange eksponeringen hos mennesker, ud fra AUC. Der sås ingen effekt på sædmotiliteten hos hanrotter ved nogen af de testede ambrisentandoser (op til 300 mg/kg/dag). Der blev set en lille reduktion ($<10\%$) i procenten af morfologisk normal sperm ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (> 9 gange klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Ambrisentans virkning på fertiliteten hos mænd kendes ikke.

Det er vist, at ambrisentan er teratogent hos rotter og kaniner. Abnormiteter i underkæbe, tunge og/eller gane sås ved alle testede doser. Desuden viste rottetudiet en øget forekomst af interventrikulære septumdefekter, defekter i kroppens centrale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, abnorm forbening af basisphenoid-knoglen samt forekomst af umbilikalarterien på venstre side af urinblæren i stedet for på højre side. Der er mistanke om, at alle ERA'er er teratogene.

Indgift af ambrisentan til hunrotter fra sidst i graviditeten til og med amningen forårsagede bivirkninger på moderens adfærd, nedsat overlevelse hos afkommet og nedsættelse af reproduktionsevnen hos afkommet (med observation af små testikler ved obduktion) ved eksponering på 3 gange AUC ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Hos unge rotter, som fik administreret ambrisentan oralt en gang dagligt på dag 7 til 26, 36 eller 62 postnatalet, forekom et fald i hjernevægt (-3% til -8%) uden morfologiske eller neurobehaviorale ændringer, efter at åndedrætslyd, åpnø og hypoxi blev observeret. Dette forekom ved eksponeringer på ca. 1,8 til 7 gange den humane pædiatriske eksponering ved 10 mg (alder 9 til 15 år), baseret på AUC. Den kliniske relevans af dette fund for den pædiatriske population er ikke fuldt ud forstået.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (delvist hydrolyseret)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Allura red AC Aluminium Lake (E129)

Indigocarmin Aluminium Lake (E132).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVdC-blisterpakninger

Pakningsstørrelser: 30 filmovertrukne tabletter og enkelt dosisblister med 30x1 eller 60x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder ca. 52 mg lactose og 20 mikrogram Allura Red AC Aluminium lake.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Pink, kapselformet, bikonveks, filmovertrukket tablet, der er præget med 'M' på den ene side og med 'AN1' på den anden side, og som er cirka 9,9 mm lang og 4,8 mm bred.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ambrisentan Mylan er indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter med WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder til kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH associeret med bindevævssygdom.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Ambrisentan monoterapi

Ambrisentan Mylan skal tages oralt. Den sædvanlige initialdosis er 5 mg én gang dagligt, som kan øges til 10 mg dagligt afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet.

Ambrisentan i kombination med tadalafil

Ved anvendelse i kombination med tadalafil bør Ambrisentan Mylan titreres til 10 mg én gang dagligt.

I AMBITION-studiet fik patienterne 5 mg ambrisentan dagligt i de første 8 uger, før de blev titreret op til 10 mg, afhængigt af tolerabilitet (se pkt. 5.1). Ved kombination med tadalafil fik patienterne initialt 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Afhængigt af tolerabiliteten blev tadalafil-dosis øget til 40 mg efter 4 uger, og ambrisentandosis blev øget til 10 mg efter 8 uger. Flere end 90% af patienterne kom op på dette dosisniveau. Dosis kunne også nedsættes afhængigt af tolerabilitet.

Begrænsede data tyder på, at brat ophør med ambrisentan ikke er forbundet med *rebound*-forværring af PAH.

Ved administration sammen med ciclosporin A må ambrisentan dosis højst være 5 mg daglig, og patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Specielle populationer

Eldre

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er kun begrænset erfaring med brug af ambrisentan hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Behandlingen skal derfor indledes med forsigtighed hos disse patienter, og der skal udvises særlig forsigtighed, hvis dosis øges til 10 mg ambrisentan.

Nedsat leverfunktion

Ambrisentan er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Da ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, kan det forventes, at nedsat leverfunktion vil øge eksponeringen (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Behandling med ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (større end 3 gange øvre normalgrænse ($>3 \times ULN$ (Upper Limit of Normal))); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Ambrisentans sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.3 vedrørende data, der er tilgængelige hos unge dyr).

Administration

Det anbefales, at tabletten synkes hel. Tabletten kan tages med eller uden mad. Det anbefales, at tabletten ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).

Baseline-værdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) $> 3 \times ULN$ (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) med og uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risk/benefit-profilen for ambrisentan kan ikke fastslås hos patienter med PAH i WHO-funktionsklasse I, da ambrisentan ikke er undersøgt hos et tilstrækkeligt antal af disse patienter.

Effekten af ambrisentan som monoterapi er ikke fastslået hos patienter med PAH WHO-funktionsklasse IV. Behandling, som anbefales i sygdommens svære stadier (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forringes.

Leverfunktion

Abnormiteter i leverfunktionen er blevet forbundet med PAH. Tilfælde forenelige med autoimmun hepatitis, inklusive mulig eksacerbation af en underliggende autoimmun hepatitis, leverskade og forhøjede leverenzymmer med mulig sammenhæng med behandlingen, er set i forbindelse med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor skal leveraminotransferaserne (ALAT og ASAT) vurderes, før behandling med ambrisentan igangsættes, og behandling må ikke indledes hos patienter med baseline værdier for ALAT og/eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.3).

Patienterne skal monitoreres for tegn på leverskade, og månedlig monitorering af ALAT og ASAT anbefales. Hvis en patient udvikler vedvarende, uforklarlig klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, eller hvis ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse ledsages af tegn eller symptomer på leverskader (f.eks. gulsot), skal ambrisentan seponeres.

Hos patienter, der ikke har kliniske symptomer på leverskade eller gulsot, kan genoptagelse af behandlingen med ambrisentan overvejes, når abnormiteterne i leverenzymmerne er forsvundet. Det anbefales at konsultere en leverspecialist.

Hæmoglobinkoncentration

Nedsat hæmoglobinkoncentration og hæmatokrit er blevet forbundet med anvendelse af endotelinreceptorantagonister (ERA'er), herunder ambrisentan. De fleste tilfælde optrådte i løbet af de første 4 behandlingsuger, og generelt stabiliseredes hæmoglobin herefter. Middelfaldene i forhold til baseline (rangerende fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hæmoglobinkoncentrationerne blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i den langvarige, ublindede forlængelse af de pivotale kliniske fase 3-studier. I post-marketing-perioden har der været rapporter om transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling med ambrisentan frarådes hos patienter med klinisk signifikant anæmi. Det anbefales, at hæmoglobin og/eller hæmatokrit måles undervejs i behandlingen med ambrisentan, f.eks. efter 1 måned, 3 måneder og derefter periodisk iht. klinisk praksis. Hvis der ses et klinisk signifikant fald i hæmoglobin eller hæmatokrit, og andre årsager er udelukket, skal det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen. Incidensen af anæmi var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 15%) sammenlignet med incidensen af anæmi, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 7% og 11%).

Væskeretention

Der er set perifere ødemer ved anvendelse af ERA'er, herunder ambrisentan. De fleste tilfælde af perifere ødemer, der blev observeret i kliniske studier med ambrisentan, var lette til moderate, men hos patienter ≥ 65 år kan ødemer forekomme med større hyppighed, og være mere alvorlige. Perifere ødemer forekom hyppigere med 10 mg ambrisentan i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.8).

Der er modtaget postmarketing-rapporter om væskeretention, der opstod inden for nogle uger efter påbegyndt behandling med ambrisentan, og som i nogle tilfælde har krævet intervention med diuretikum eller hospitalsindlæggelse for genopretning af væskebalancen eller behandling af dekompenseret hjerteinsufficiens. Hvis patienterne har eksisterende væskeretention, skal denne korrigeres med passende behandling før opstart af ambrisentan.

Hvis der udvikles klinisk signifikant væskeretention under behandling med ambrisentan, med eller uden vægtøgning, skal der foretages en yderligere vurdering for at fastlægge årsagen. Årsagen kan f.eks. være ambrisentan eller eksisterende hjerteinsufficiens, og det skal vurderes, om der kræves specifik behandling eller seponering af ambrisentan. Incidensen af perifere ødemer var øget, når

ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 45%) sammenlignet med incidensen af perifere ødemer, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 38% og 28%). Forekomsten af perifere ødemer var højest inden for den første måned efter behandlingsstart.

Kvinder i fertil alder

Behandling med Ambrisentan Mylan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Hvis der er tvivl om, hvilken prævention den enkelte patient skal bruge, bør henvisning til en gynækolog overvejes. Det anbefales, at der tages graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af lungeødem er rapporteret i forbindelse med administration af vasodilaterende lægemidler, f.eks. ERA'er, til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Hvis PAH-patienter udvikler akut lungeødem under behandling med ambrisentan, skal muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom derfor overvejes.

Samtidig administration med andre lægemidler

Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjælpstoffer

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder azo-farvestoffet Allura Red AC Aluminium Lake (E129), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. lægemidlet er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro- og *in vivo*-non-kliniske undersøgelser har vist, at ambrisentan hverken hæmmer eller fremmer fase I- eller II-lægemiddelmetaboliserende enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Dette tyder på, at ambrisentan ikke ændrer profilen for lægemidler, som metaboliseres af disse pathways.

Ambrisentans potentiale for at inducere CYP3A4 er undersøgt hos raske frivillige. Resultaterne tyder på, at ambrisentan ikke har induktiv effekt på CYP3A4-isoenzymet.

Ciclosporin A

Samtidig steady state-administration af ambrisentan og ciclosporin A gav en fordobling af ambrisentaneksponeringen hos raske frivillige. Dette kan skyldes ciclosporin As hæmning af transportører og metaboliske enzymer, som er involveret i ambrisentans farmakokinetik. Ambrisentan dosis skal derfor begrænses til 5 mg dagligt, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Gentagne doser ambrisentan har ingen indvirkning på ciclosporin As eksponering, og dosisjustering af ciclosporin er ikke påkrævet.

Rifampicin

Samtidig administration af rifampicin (en hæmmer af organisk anion-transporterende polypeptid [OATP], en stærk CYP3A- og 2C19-inducer samt inducer af P-glykoprotein (P-gp) og

uridindifosfatglukuronosyltransferaser [UGT'er]), er blevet kædet sammen med en forbigående stigning (omtrent en fordobling) i eksponeringen for ambrisentan efter første dosis hos raske frivillige personer. På dag 8 har *steady state*-administration af rifampicin dog ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ambrisentan. Patienter i ambrisentanbehandling skal nøje overvåges, når rifampicinbehandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehæmmere

Samtidig administration af ambrisentan og en fosfodiesterasehæmmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge substrater af CYP3A4), til raske frivillige, påvirkede ikke farmakokinetikken af fosfodiesterasehæmmeren eller ambrisentan signifikant (se pkt. 5.2).

Andre målrettede PAH-behandlinger

Ambrisentans virkning og sikkerhed ved administration sammen med anden PAH-behandling (f.eks. prostanoider og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer) er ikke specifikt undersøgt i kontrollerede kliniske studier med PAH-patienter (se pkt. 5.1). Baseret på data fra den kendte biotransformation forventes ingen specifikke lægemiddelinteraktioner med opløselige guanylatcyklase-stimulatorer eller prostanoider (se pkt. 5.2). Der er dog ikke foretaget specifikke lægemiddelinteraktionsstudier med disse aktive stoffer, og forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration.

Orale antikonceptiva

I et klinisk studie med raske personer påvirkede *steady state*-dosering (10 mg ambrisentan én gang dagligt) ikke signifikant enkeltdosis-farmakokinetikken af et oralt kombinations-antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol og norethindron (se pkt. 5.2). På baggrund af dette farmakokinetikstudie forventes ambrisentan ikke at påvirke eksponeringen for antikonceptionsmidler indeholdende østrogen eller progestogen signifikant.

Warfarin

I en undersøgelse med raske frivillige påvirkede ambrisentan ikke *steady state*-farmakokinetikken og antikoagulationsaktiviteten af warfarin (se pkt. 5.2). Warfarin havde heller ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken af ambrisentan. Ambrisentan havde heller ingen samlet virkning på den ugentlige dosis af warfarinantikoagulant, protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR) hos patienterne.

Ketoconazol

Steady state-administration af ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede ikke i en klinisk signifikant stigning i eksponeringen for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Ambrisentans virkning på xenobiotiske transportører

Ved klinisk relevante koncentrationer har ambrisentan *in vitro* ingen hæmmende effekt på humane transportører, herunder P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistensprotein (BCRP), multidrugresistensprotein 2 (MRP2), galtesalttransportpumpe (BSEP), organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for P-gp-medieret effluks.

In vitro-studier i rotte-hepatocytter har desuden vist, at ambrisentan ikke inducerede eksplosion af Pgp, BSEP eller MRP2.

Steady state-administration af ambrisentan til raske frivillige havde ingen klinisk relevant virkning på enkeltdosis-farmakokinetikken af digoxin (et substrat for P-gp) (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Behandling med ambrisentan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger en negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Det anbefales, at der tages en graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist, at ambrisentan er teratogent. Der er ingen erfaring med behandling af mennesker.

Kvinder, der behandles med ambrisentan, skal informeres om risikoen for fosterskader, og anden behandling skal igangsættes, hvis kvinden bliver gravid (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ambrisentan udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt i dyrestudier, om ambrisentan udskilles i mælk. Amning er derfor kontraindiceret hos patienter, der tager ambrisentan (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Udviklingen af testikulær tubulusatrofi hos dyr er blevet forbundet med kronisk indgift af ERA'er, herunder ambrisentan (se pkt. 5.3). I studiet ARIES-E blev der ikke fundet klart bevis for en skadelig virkning af længerevarende eksposition for ambrisentan på sædtallet, men kronisk administration af ambrisentan blev sat i forbindelse med ændringer i markører for spermatogenese. Et fald i plasmakoncentrationen for inhibin-B og en øget plasmakoncentration af FSH blev observeret. Virkningen på fertiliteten hos mænd kendes ikke, men en ugunstig påvirkning af spermatogenesis kan ikke udelukkes. I kliniske studier er kronisk administration af ambrisentan ikke blevet forbundet med en ændring i plasma-testosteron.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ambrisentan påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og ambrisentans bivirkningsprofil (såsom hypotension, svimmelhed, asteni og træthed) skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder (se pkt. 4.8). Patienter skal være klar over, hvordan de kan blive påvirket af ambrisentan, før de kører bil og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ambrisentans sikkerhed er undersøgt som monoterapi og/eller i kombination i kliniske studier med flere end 1.200 patienter med PAH (se pkt. 5.1). Bivirkningerne, som blev identificeret fra 12 ugers placebokontrollerede kliniske forsøgsdata, er listet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Information fra længerevarende, ikke-placebokontrollerede studier (ARIES-E og AMBITION (kombination med tadalafil)) er også inkluderet nedenfor. Ingen tidligere ukendte bivirkninger blev identificeret ved langtidsbehandling eller ved kombination af ambrisentan med tadalafil. Ved længere tids observation i ukontrollerede studier (middelobservation på 79 uger) svarede sikkerhedsprofilen til den, der blev set i korttidsstudierne. Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning er også medtaget.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med ambrisentan, var perifert ødem, væskeretention og hovedpine (inkl. sinus hovedpine, migræne). Den høje dosis (10 mg) var associeret med en højere

bivirkningshyppighed, og perifert ødem havde tendens til at være mere alvorlig hos patienter ≥ 65 år i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). For dosisrelaterede bivirkninger afspejler hyppighedskategorien den høje dosis af ambrisentan. Hyppighedskategorierne tager ikke højde for andre faktorer, såsom varierende studielængde, forud eksisterende tilstande og patientkarakteristika ved baseline. Bivirkningshyppighederne baseret på erfaring fra kliniske studier afspejler ikke nødvendigvis hyppigheden, der vil ses ved normal klinisk praksis. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de mest alvorlige først.

	Ambrisentan (ARIES-C og post marketing)	Ambrisentan(AMBITION og ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Blod og lymfesystem</i>			
Anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit)	Almindelig ¹	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Immunsystemet</i>			
Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, udslæt, kløe)	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
<i>Nervesystemet</i>			
Hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne)	Meget almindelig ²	Meget almindelig	Meget almindelig
Svimmelhed	Almindelig ³	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Øjne</i>			
Sløret syn, nedsat syn	Ikke kendt ⁴	Almindelig	Almindelig
<i>Øre og labyrint</i>			
Tinnitus	IR	IR	Almindelig
Pludseligt høretab	IR	IR	Ikke almindelig
<i>Hjerte</i>			
Hjerteinsufficiens	Almindelig ⁵	Almindelig	Almindelig
Palpitationer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Vaskulære sygdomme</i>			
Hypotension	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Flushing	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Synkope	Ikke almindelig ³	Almindelig	Almindelig
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>			
Epistaxis	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Dyspnø	Almindelig ^{3,6}	Meget almindelig	Meget almindelig

Kongestion i øvre luftveje (f.eks næse, sinus), sinuitis og nasopharyngitis, rhinitis	Almindelig ⁷		
Nasopharyngitis		Meget almindelig	Meget almindelig
Sinuitis, rhinitis		Almindelig	Almindelig
Nasal kongestion		Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Mave-tarm-kanalen</i>			
Kvalme, opkastning, diarré	Almindelig ³		
Kvalme		Meget almindelig	Meget almindelig
Opkastning		Almindelig	Meget almindelig
Diarré		Meget almindelig	Meget almindelig
Abdominalsmerter	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Almindelig	Almindelig	Almindelig
<i>Lever og galdeveje</i>			
Lever-skade (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig ^{3, 8}	IR	IR
Autoimmun hepatitis (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig ^{3, 8}	IR	IR
Leveraminotransferasestigning	Almindelig ³	IR	IR
<i>Hud og subkutane væv</i>			
Udslæt	IR	Almindelig ⁹	Almindelig ⁹
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>			
Perifert ødem, væskeretention	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Smerter/ubehag i brystet	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Asteni	Almindelig ³	Almindelig	Almindelig
Udmattelse	Almindelig ³	Meget almindelig	Meget almindelig

IR – ikke rapporteret

¹ Se afsnittet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

² Hyppigheden af hovedpine var højere med 10 mg ambrisentan.

³ Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning: hyppighederne er baseret på erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier.

⁴ Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning.

⁵ De fleste tilfælde af hjerteinsufficiens var forbundet med væskeretention. Data kommer fra rutinemæssig lægemiddelovervågning, hyppighederne er baseret på statistisk modellering af data fra placebokontrollerede kliniske studier.

⁶ Tilfælde af forværret dyspnø af ukendt ætiologi er set kort efter behandlingsstart med ambrisentan.

⁷ Hyppigheden af tilstoppet næse under behandling med ambrisentan var dosisafhængig.

⁸ Tilfælde af autoimmun hepatitis, inklusive tilfælde af eksacerbation af autoimmun hepatitis, og leverskade er set under behandling med ambrisentan.

⁹ Udslæt inkluderer erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lavt hæmoglobin

I post-marketing-perioden er der rapporteret tilfælde af transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.4). Forekomsten af lavt hæmoglobin (anæmi) var højere med 10 mg ambrisentan. Igennem de 12 ugers placebokontrollerede fase 3-studier faldt middelhæmoglobinkoncentrationerne for patienterne i ambrisentan-grupperne. Faldene blev fundet så tidligt som i uge 4 (fald på 0,83 g/dl). Middelændringerne i forhold til *baseline* så ud til at stabiliseres i løbet af de efterfølgende 8 uger. I alt 17 patienter (6,5%) i ambrisentan-gruppen havde et fald i hæmoglobin, som var $\geq 15\%$ i forhold til *baseline*, og som faldt til under normalgrænsen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med ambrisentan i større doser end 10 mg/dag til PAH-patienter. Hos raske frivillige blev der i forbindelse med enkelt doser på 50 og 100 mg (5-10 gange den maksimalt anbefalede dosis) set hovedpine, rødmen, svimmelhed, kvalme og tilstopning af næsen.

Pga. virkningsmekanismen kan en overdosis af ambrisentan resultere i hypotension (se pkt. 5.3). I tilfælde af udtalt hypotension kan det være nødvendigt med aktiv hjertekarstøtte. Der findes ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan er en oralt aktivt ERA af gruppen propionsyre, som er selektiv for endotelin A-receptoren (ET_A). Endotelin spiller en signifikant rolle i patofysiologien for PAH.

Ambrisentan er en potent (K_i 0,016 nM) og højselektiv ET_A -antagonist (ca. 4000 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B).

Ambrisentan blokerer ET_A -receptor-undertypen, som hovedsagelig findes på karrenes glatte muskelceller og på hjertemyocytter. Blokeringen forhindrer endotelin-medieret aktivering af second messenger-systemer, der ellers ville resultere i vasokonstriktion og proliferaion af glatte muskelceller. Ambrisentans selektivitet over for ET_A -receptoren forventes at medføre bevaret ET_B -receptormedieret produktion af vasodilatorerne nitrogenoxid og prostacyclin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, pivotale fase 3-multicenterstudier (ARIES-1 og -2). ARIES-1 omfattede 201 patienter og sammenlignede 5 mg og 10 mg ambrisentan med placebo. ARIES-2 omfattede 192 patienter og sammenlignede 2,5 mg og 5 mg ambrisentan med placebo. I begge studier blev ambrisentan tilføjet til patienternes støttende/bagvedliggende behandling, som kunne omfatte en kombination af digoxin, antikoagulantia, diuretika, oxygen og vasodilatorer (kalciumkanalblokkere, ACE-hæmmere). De patienter, der indgik i studiet, havde IPAH eller PAH associeret med bindevævssygdom (PAH-CTD). Hovedparten af patienterne havde symptomer i WHO's funktionsklasse II (38,4%) eller III (55,0%). Patienter med forud eksisterende leversygdom (cirrose eller klinisk signifikant forhøjede aminotransferaser) og

patienter, som var i anden målrettet behandling for PAH (f.eks. prostanoider), blev udelukket. Hæmodynamiske parametre blev ikke vurderet i disse studier.

For fase 3-studierne var det primære endepunkt defineret som forbedring i funktionskapaciteten, målt som ændring i gangafstand ved 6 minutters gang (6MWD) i forhold til baseline efter 12 ugers behandling. I begge studier resulterede behandling med ambrisentan, uanset dosis, i en signifikant forbedring af 6MWD.

For 5 mg-gruppen i ARIES-1 og -2 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger henholdsvis 30,6 m (95% CI: 2,9 til 58,3; $p = 0,008$) og 59,4 m (95% CI: 29,6 til 89,3; $p < 0,001$) sammenlignet med baseline. For 10 mg-gruppen i ARIES-1 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger 51,4 m (95% CI: 26,6 til 76,2; $p < 0,001$).

Der blev gennemført en præ-specificeret kombinationsanalyse af fase 3-studierne (ARIES-C). Den placebojusterede middelforbedring i 6MWD var for 5 mg-dosis: 44,6 m (95% CI: 24,3 til 64,9; $p < 0,001$) og for 10 mg-dosis: 52,5 m (95% CI: 28,8 til 76,2; $p < 0,001$).

ARIES-2 viste, at ambrisentan (kombineret dosis-gruppe) i signifikant grad udsatte tiden til klinisk forværring af PAH sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Hazard-ratioen viste en reduktion på 80% (95% CI: 47% til 92%). Klinisk forværring omfattede: dødsfald, lungetransplantation, indlæggelse pga. PAH, atrieseptostomi, tilføjelse af andre lægemidler til behandling af PAH samt kriterierne for udtræden før tid. I gruppen, der blev behandlet med kombineret dosis, blev der observeret en statistisk signifikant stigning ($3,41 \pm 6,96$) i den fysiske funktionskala på helbredsskemaet SF-36 sammenlignet med placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). 12 ugers behandling med ambrisentan medførte en statistisk signifikant forbedring på Borgs dyspnøskala (BDI) (placebojusteret BDI på $-1,1$ (95% CI: $-1,8$ til $-0,4$; $p = 0,019$; kombineret dosis-gruppe)).

Langtidsdata

Patienterne, der indgik i ARIES-1 og -2, var egnede til at indgå i et længerevarende, ublindet forlængelsesstudie, ARIES-E ($n=383$). Den kombinerede middeleksponering var på ca. 145 ± 80 uger, og den maksimale eksponering var på ca. 295 uger. De vigtigste primære endepunkter i dette studie var forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med langvarig eksponering for ambrisentan, inklusive serum-LFT'er. De sikkerhedsmæssige fund, der blev observeret ved langvarig eksponering for ambrisentan i dette studie, var generelt i overensstemmelse med de resultater, der blev set i de 12-ugers placebokontrollerede studier.

Hos de personer, der fik ambrisentan (gruppe med kombineret ambrisentan-dosering), var den observerede sandsynlighed for overlevelse efter 1, 2 og 3 år hhv. 93%, 85% og 79%.

I et ublindet studie (AMB222) blev ambrisentan undersøgt hos 36 patienter for at vurdere forekomsten af øgede serumaminotransferase-koncentrationer hos patienter, som tidligere var ophørt med anden ERA-behandling pga. abnormiteter i aminotransferase. Efter en middelbehandlingstid på 53 uger med ambrisentan havde ingen af de inkluderede patienter et bekræftet serum-ALAT $> 3xULN$, som krævede permanent ophør med behandlingen. I løbet af den tid var 50 % af patienterne skiftet fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den kumulative forekomst af abnormiteter i serumaminotransferase $> 3xULN$ for alle fase 2- og fase 3-studierne (inkl. respektive ublindede forlængelser) var 17 ud af 483 personer i løbet af en middel eksponeringsvarighed på 79,5 uger. Dette svarer til en hyppighed på 2,3 hændelser pr. 100 patientår på ambrisentan. I ARIES-E, et langvarigt, ublindet forlængelsesstudie, var der en risiko på 3,9% for udvikling af serumaminotransferase-stigninger $> 3xULN$ inden for 2 år hos de patienter, der blev behandlet med ambrisentan.

Anden klinisk information

I et fase 2-studie (AMB220) blev der efter 12 uger observeret forbedrede hæmodynamiske parametre hos patienter med PAH (n = 29). Behandling med ambrisentan resulterede i en stigning i middel hjerteindeks, et fald i middel lungearterietryk og et fald i middel pulmonal vaskulær modstand.

Der er rapporteret om fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i forbindelse med ambrisentanbehandling. I placebokontrollerede kliniske studier af 12 ugers varighed var det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryksfald fra baseline til afslutning af behandlingen på hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Middelfaldene i det systoliske og diastoliske blodtryk blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i det langvarige, ublindede ARIES-E-studie.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige blev kombinationen af ambrisentan og sildenafil undersøgt. Der sås ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken for hverken ambrisentan eller sildenafil, og kombinationen blev tålt godt. Antallet af patienter, der fik ambrisentan og sildenafil samtidig i ARIES-E og AMB222, var henholdsvis 22 patienter (5,7%) og 17 patienter (47%). Der var ingen yderligere problemer med sikkerhed hos disse patienter.

Klinisk virkning ved kombination med tadalafil

For at vurdere virkningen af initial kombination af ambrisentan og tadalafil *vs.* monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil alene blev der udført et dobbeltblindet, hændelsesdrevet fase 3 outcome-multicenterstudie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) hos 500 behandlingsnaive PAH-patienter, der blev randomiseret 2:1:1. Ingen patienter fik placebo som monoterapi. Den primære analyse omfattede kombinationsgruppen *vs.* de puljede monoterapi-grupper. Der blev også foretaget supporterende sammenligninger af kombinationsbehandlingsgruppen *vs.* de individuelle monoterapi-grupper. Patienter med signifikant anæmi, væskeretention eller sjældne nethindesygdomme blev ekskluderet i henhold til investigators kriterier. Patienter med ALAT- og ASAT-værdier > 2xULN ved baseline blev også ekskluderet.

Ved baseline var 96% af patienterne naive over for enhver tidligere PAH-specifik behandling, og mediantiden fra diagnose til inklusion i studiet var 22 dage. Patienterne blev initieret på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil og blev titreret op til 40 mg tadalafil ved uge 4 og 10 mg ambrisentan ved uge 8, medmindre der var tolerabilitetsproblemer. Den mediane dobbeltblindede behandlingsvarighed for kombinationsbehandling var længere end 1,5 år.

Det primære endepunkt var tiden til første hændelse af klinisk behandlingssvigt, defineret som:

- død, eller
- hospitalsindlæggelse for forværring af PAH,
- sygdomsprogression;
- utilfredsstillende langvarigt klinisk respons.

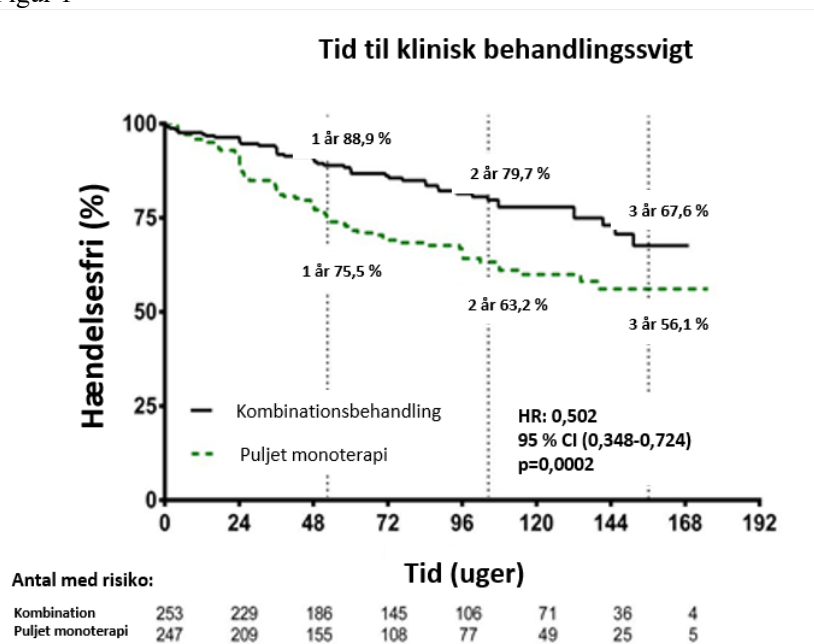
Gennemsnitsalderen af alle patienter var 54 år (standardafvigelse 15; interval 18-75 år). Patienternes WHO-FC ved baseline var II (31%) og III (69%). Idiopatisk eller hereditær PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (56%), efterfulgt af PAH som følge af bindevævssygdomme (37%), PAH associeret med lægemidler og toksiner (3%), korrigeret simpel kongenital hjertesygdom (2%) og HIV (2%). Patienter med WHO-FC II og III havde en gennemsnitlig 6MWD på 353 meter ved baseline.

Outcome endepunkter

Kombinationsbehandling resulterede i en 50% reduktion i risiko (hazard ratio [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 til 0,724; p=0,0002) for det sammensatte endepunkt for klinisk behandlingssvigt inden det afsluttende vurderingsbesøg, ved sammenligning med den puljede monoterapi-gruppe (figur 1 og tabel 1). Behandlingseffekten blev drevet af en reduktion på 63% i hospitalsindlæggelser ved kombinationsbehandling, der blev opnået tidligt, og som blev fastholdt. Virkningen af kombinationsbehandling på det primære endepunkt var konsistent ved sammenligning med de individuelle monoterapi-grupper og over subgrupper med alder, etnisk oprindelse, geografisk

oprindelse, ætiologi (IPAH/hPAH og PAH-CTD). Virkningen var signifikant for både FC II- og FC III-patienter.

Figur 1



Tabel 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapi, puljede (N=247)	Ambrisentan- monoterapi (N=126)	Tadalafil- monoterapi (N=121)
Tid til første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)				
Klinisk behandlingssvigt, antal. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)		0,502(0,348– 0,724)	0,477(0,314– 0,723)	0,528(0,338– 0,827)
P-værdi, Log-rank- test		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent som første hændelse af klinisk behandlingssvigt(evalueret)				
Død (alle årsager)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitals- indlæggelse for forværret PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)

Sygdoms- progression	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Utilfredsstillende langvarigt klinisk respons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Tid til første hospitalsindlæggelse for forværret PAH (evalueret)				
Første hospitals- indlæggelse, antal (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-værdi, Log-rank- test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter testet:

Tabel 2

Sekundære endepunkter (ændring fra baseline til uge 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapi, puljede	Difference og konfidensinterval	p-værdi
NT-proBNP (N- terminal pro B- type natriuretisk peptid) (% reduktion)	-67,2	-50,4	% difference -33,8; 95% CI: -44,8 – -20,7	p<0,0001
% forsøgspersoner, som opnåede tilfredsstillende klinisk respons ved uge 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% CI: 1,05 – 2,32	p=0,026
6MWD (meter, median ændring)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00 – 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

Der har været udført et studie med 492 patienter (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvoraf 11% havde sekundær pulmonal hypertension (WHO-gruppe 3). Studiet blev imidlertid stoppet tidligt, efter at det blev fastslået, at studiet ikke kunne nå det primære endepunkt for effekt (ARTEMIS-IPF-studie). 90 tilfælde (27%) af IPF-progression (inklusive respiratorisk betingede hospitalsindlæggelser) eller død blev set i ambrisentan-gruppen sammenlignet med 28 tilfælde (17%) i placebo-gruppen. Ambrisentan er derfor kontraindiceret hos patienter med IPF med eller uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ambrisentan absorberes hurtigt hos mennesker. Efter oral administration ses maksimal plasmakoncentration (C_{\max}) af ambrisentan typisk ca. 1,5 time efter indgift ved både faste og sammen med mad. C_{\max} og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) stiger dosisproportionalt over hele det terapeutiske interval. Steady state nås generelt efter 4 dage med gentagen dosering.

Et studie af fødens påvirkning med raske frivillige, som fik ambrisentan under henholdsvis faste og sammen med mad med højt fedtindhold, viste, at C_{\max} faldt 12%, mens AUC var uændret. Dette fald i peak-koncentration er ikke klinisk signifikant, og ambrisentan kan derfor tages med eller uden mad.

Fordeling

Ambrisentan er stærkt bundet til plasmaprotein. *In vitro*-plasmaproteinbindingen for ambrisentan var gennemsnitligt 98,8% og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,2 – 20 mikrogram/ml. Ambrisentan bindes primært til albumin (96,5%) og i mindre grad til alfa₁-syreglykoprotein.

Fordelingen af ambrisentan i de røde blodlegemer er lav med et middel forhold mellem blod og plasma på henholdsvis 0,57 og 0,61 hos mænd og kvinder.

Biotransformation

Ambrisentan er en non-sulfonamid (propionsyre)-ERA.

Ambrisentan bliver glukuronideret via adskillige UGT-isozymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S), og derved dannes ambrisentan-glukuronid (13%). Ambrisentan gennemgår også oxidativ metabolisme, hovedsagelig via CYP3A4 og i mindre grad CYP3A5 og CYP2C19. Herved dannes 4-hydroxymetyl-ambrisentan (21%), som yderligere glukuronideres til 4-hydroxymetyl-ambrisentanglukuronid (5%). Bindingsaffiniteten til den menneskelige endotelin-receptor er 65 gange mindre for 4-hydroxymetyl-ambrisentan end for ambrisentan. 4-hydroxymetyl-ambrisentan forventes derfor ikke at bidrage til den farmakologiske aktivitet for ambrisentan i de koncentrationer, der ses i plasma (ca. 4 % i forhold til oprindelig ambrisentan).

In vitro-data indikerer, at ambrisentan ved 300 μ M resulterede i mindre end 50% hæmning af UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (op til 30%) eller af cytokrom P450 - enzymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (op til 25%). *In vitro* har ambrisentan ingen hæmmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante koncentrationer, herunder Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Endvidere inducerede ambrisentan ikke ekspresion af MRP2, P-gp eller BSEP i rotte-hepatocytter. Samlet set antyder *in vitro*-data, at ambrisentan ikke kan forventes at have en effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller CYP-enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP ved klinisk relevante koncentrationer (plasma- C_{\max} op til 3,2 μ M).

Virksomheden af steady state-ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken og farmakodynamikken af en enkelt dosis warfarin (25 mg) (målt vha. PT og INR) blev undersøgt hos 20 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken af warfarin. På samme måde påvirker samtidig administration af warfarin ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virksomheden af 7 dages indgift af sildenafil (20 mg tre gange dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan, og virksomheden af 7 dages indgift af ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken ved en enkelt dosis sildenafil blev undersøgt hos 19 raske frivillige. Med undtagelse af en 13%-stigning i C_{\max} for sildenafil efter samtidig administration af ambrisentan var der ikke ændringer i de farmakokinetiske parametre for hverken sildenafil, N-desmetyl-sildenafil eller ambrisentan. Den lette stigning i C_{\max} for sildenafil anses ikke for klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Virkningen af ambrisentan ved steady state (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkeltdosis tadalafil, og virkningen af tadalafil ved steady state (40 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken ved en enkeltdosis ambrisentan blev undersøgt hos 23 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af tadalafil. På samme måde påvirker samtidig administration af tadalafil ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virkningen af gentagne doser ketoconazol (400 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt 10 mg-dosis ambrisentan blev undersøgt hos 16 raske frivillige. Eksponeringen for ambrisentan blev målt vha. $AUC_{(0-\infty)}$ og C_{max} , og der sås en stigning på henholdsvis 35% og 20%. Denne ændring i eksponering forventes ikke at have klinisk relevans, og ambrisentan kan derfor administreres samtidigt med ketoconazol.

Virkningen af gentagen indgift af ciclosporin A (100-150 mg to gange dagligt) på steady state-farmakokinetikken af ambrisentan (5 mg en gang dagligt) og virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (5 mg en gang dagligt) på steady state-farmakokinetikken af ciclosporin A (100-150 mg to gange dagligt) blev undersøgt hos raske frivillige. C_{max} og $AUC_{(0-t)}$ for ambrisentan blev forøget (henholdsvis 48% og 121%) ved samtidig administration af flere doser ciclosporin A. Baseret på disse ændringer skal doseringen af ambrisentan begrænses til 5 mg én gang daglig, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Administration af flere doser ambrisentan har imidlertid ingen klinisk relevant virkning på ciclosporin A-eksponering, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

Virkningen på steady state-farmakokinetikken af ambrisentan (10 mg en gang dagligt) efter akutte og gentagne doser rifampicin (600 mg en gang daglig) er undersøgt hos raske frivillige personer. Efter initiale doser rifampicin er der set en forbigående forøgelse af ambrisentans $AUC_{(0-t)}$ (121% og 116% efter henholdsvis første og anden dosis rifampicin), formodentlig forårsaget af en rifampicin-medieret OATP-hæmning. Efter administration af adskillige doser rifampicin var der dog ingen klinisk relevant virkning på ambrisentan-eksponeringen på dag 8. Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken af enkeltdoser digoxin blev undersøgt hos 15 raske frivillige. Adskillige doser ambrisentan resulterede i lette stigninger i digoxins AUC_{0-last} og lavpunkt-koncentrationer, samt en 29% stigning i digoxin- C_{max} . Stigningen i digoxin-eksponeringen set ved multiple doser ambrisentan anses ikke for klinisk relevant, og der kræves ingen dosisjustering af digoxin (se pkt. 4.5).

Virkningen af 12 dages behandling med ambrisentan (10 mg en gang dagligt) på farmakokinetikken af en enkelt dosis oral antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol (35 µg) og norethindron (1 mg) blev undersøgt hos raske frivillige kvinder. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ var let nedsat for ethinylestradiol (hhv. 8% og 4%) og let forøget for norethindron (hhv. 13% og 14%). Disse ændringer i eksponering af ethinylestradiol eller norethindron var små og vil sandsynligvis ikke være klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Elimination

Ambrisentan og dets metabolitter udskilles primært med galden efter levermetabolisme og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Efter peroral indgift genfindes ca. 22% af den indgivne dosis i urinen, hvoraf 3,3% er uændret ambrisentan. Plasmaeliminationshalveringstiden hos mennesker varierer fra 13,6 til 16,5 timer.

Særlige populationer

Ud fra resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse med raske frivillige og patienter med PAH var farmakokinetikken for ambrisentan ikke signifikant påvirket af køn og alder (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Ambrisentan metaboliseres eller udskilles ikke i signifikant grad via nyrerne. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kreatininclearance er en statistisk signifikant kovariant, der påvirker den perorale clearance af ambrisentan. Men størrelsesordenen i faldet i oral clearance er beskedent (20-40%) hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og det er derfor usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, og det forventes derfor, at nedsat leverfunktion kan øge eksponeringen (C_{max} og AUC) for ambrisentan. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den orale clearance falder som funktion af stigende bilirubin-niveauer. Størrelsesordenen af virkningen af bilirubin er dog beskedent (sammenlignet med den typiske patient med en bilirubin på 0,6 mg/dl ville en patient med en forhøjet bilirubin på 4,5 mg/dl have ca. 30% lavere oral clearance af ambrisentan). Ambrisentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede niveauer af leveraminotransferaser ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Pga. ERA-klassens primære farmakologiske virkning kan en enkelt stor dosis af ambrisentan (dvs. en overdosis) sænke blodtrykket og muligvis forårsage hypotension og symptomer relateret til vasodilatation.

Det er ikke vist, at ambrisentan hæmmer galdesyretransporten eller er åbenlyst hepatotoksisk

Efter kronisk administration er der set inflammation og ændringer i næsehulens epitel hos gnavere ved eksponeringer under det terapeutiske niveau hos mennesker. Hos hunde sås lette inflammatoriske reaktioner efter kroniske, høje doser ambrisentan ved eksponeringer på mere end 20 gange mere end hos patienter.

Næsebenschyperplasi af siben er set i næsehulen hos rotter, der var blevet behandlet med ambrisentan ved eksponeringer på 3 gange det kliniske AUC. Næsebenschyperplasi er ikke set efter administration af ambrisentan til mus og hunde. Hos rotter er hyperplasi af siben en anerkendt reaktion på nasal inflammation ud fra erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved test med høje koncentrationer i pattedyrsceller *in vitro*. Der sås ingen tegn på mutagen eller genotoksisk virkning ved ambrisentan i bakterier eller i to *in vivo*-gnaverstudier.

To års orale studier hos rotter og mus fandt ingen evidens for karcinogent potentiale. Der sås en lille stigning i fibroadenomer i brystet, en benign tumor, men kun hos hanrotter, som havde fået den højeste dosis. Systemisk eksponering for denne dosis ambrisentan (baseret på steady state-AUC) til hanrotter var 6-dobbelt i forhold til, hvad der blev set efter den kliniske dosis på 10 mg/dag.

Atrofi af testikulære tubuli, som lejlighedsvis var forbundet med aspermi, sås i studier af toksicitet efter gentagne orale doser og fertilitetsstudier med hanrotter og -mus uden sikkerhedsmargin. Testikelændringerne var ikke helt normaliseret i de vurderede perioder uden indgift. Men der sås ingen testikelændringer i hundestudier af op til 39 ugers varighed ved en eksponering, der var 35 gange eksponeringen hos mennesker, ud fra AUC. Der sås ingen effekt på sædmotiliteten hos hanrotter ved nogen af de testede ambrisentandoser (op til 300 mg/kg/dag). Der blev set en lille reduktion ($<10\%$) i procenten af morfologisk normal sperm ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (>9 gange klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Ambrisentans virkning på fertiliteten hos mænd kendes ikke.

Det er vist, at ambrisentan er teratogent hos rotter og kaniner. Abnormiteter i underkæbe, tunge og/eller gane sås ved alle testede doser. Desuden viste rottestudiet en øget forekomst af interventrikulære septumdefekter, defekter i kroppens centrale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, abnorm forbening af basisphenoid-knoglen samt forekomst af umbilikalarterien på venstre side af urinblæren i stedet for på højre side. Der er mistanke om, at alle ERA'er er teratogene.

Indgift af ambrisentan til hunrotter fra sidst i graviditeten til og med amningen forårsagede bivirkninger på moderens adfærd, nedsat overlevelse hos afkommet og nedsættelse af reproduktionsevnen hos afkommet (med observation af små testikler ved obduktion) ved eksponering på 3 gange AUC ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Hos unge rotter, som fik administreret ambrisentan oralt en gang dagligt på dag 7 til 26, 36 eller 62 postnalt, forekom et fald i hjernevægt (-3% til -8%) uden morfologiske eller neurobehaviorale ændringer, efter at åndedrætslyd, åpnø og hypoxi blev observeret. Dette forekom ved eksponeringer på ca. 1,8 til 7 gange den humane pædiatriske eksponering ved 10 mg (alder 9 til 15 år), baseret på AUC. Den kliniske relevans af dette fund for den pædiatriske population er ikke fuldt ud forstået.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (delvist hydrolyseret)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Allura red AC Aluminium Lake (E129)

Indigocarmin Aluminium Lake (E132).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVdC-blisterpakninger

Pakningsstørrelser: 30 filmovertrukne tabletter og enkeldosisblistre med 30x1 eller 60x1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstilleren (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

eller

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

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den relevante, nationale myndighed aftale en distributionsplan inden lancering i det pågældende land og sikre, at alle patienter som anvender Ambrisentan Mylan, har fået udleveret følgende oplysningsmaterialer:

- Patientkort

Patientpåmindelseskort skal indeholde information om:

- At Ambrisentan er teratogent hos dyr
- At gravide kvinder ikke må tage Ambrisentan Mylan
- At kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention
- Behovet for månedlige graviditetstests
- Nødvendigheden af regelmæssig kontrol af leverfunktionen, eftersom Ambrisentan Mylan kan forårsage leverskade

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Allura Red AC Aluminium Lake (E129). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter.
60x1 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og Allura Red AC Aluminium Lake (E129). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
30x1 filmovertrukne tabletter.
60x1 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 10 mg fillovertrukne tabletter

ambrisentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukne tabletter Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ambrisentan Mylan
3. Sådan skal du tage Ambrisentan Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ambrisentan Mylan indeholder det aktive lægemiddelstof ambrisentan. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "andre antihypertensiva" (der bruges til behandling af forhøjet blodtryk).

Det bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne. Ved PAH er blodtrykket forhøjet i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Disse blodkar er forsnævrede hos patienter med PAH, og hjertet skal derfor pumpe kraftigere for at få blod igennem dem. Dette medfører, at man føler sig træt, svimmel og har åndenød.

Ambrisentan Mylan udvider blodkarrene til lungerne (lungearterierne) og gør det nemmere for hjertet at pumpe blod igennem dem.

Dette sænker blodtrykket og lindrer symptomerne.

Ambrisentan Mylan kan også anvendes i kombination med andre lægemidler, som anvendes til behandling af PAH.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ambrisentan Mylan

Tag ikke Ambrisentan Mylan:

- hvis du er **allergisk** over for ambrisentan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- **hvis du er gravid**, hvis du **planlægger at blive gravid**, eller hvis du **kunne blive gravid**, fordi du ikke bruger sikker prævention. Læs informationen under "Graviditet"
- hvis du **ammer**. Læs informationen under "Amning"
- hvis du **har en leversygdom**. Tal med lægen, som vil afgøre, om dette lægemiddel er egnet til dig
- hvis du har **arvæv i lungerne** af ukendt årsag (idiopatisk lungefibrose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis du har:

- problemer med leveren
- blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer)
- hævede hænder, ankler eller fødder på grund af væske (*perifert ødem*)
- en lungesygdom, hvor blodårerne i lungerne er blokeret (*pulmonal veno-okklusiv sygdom*).

Lægen vil afgøre, om Ambrisentan Mylan er egnet til dig.

Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver

Inden du starter behandling med Ambrisentan Mylan, og regelmæssigt mens du er i behandling med Ambrisentan Mylan, vil lægen tage blodprøver for at undersøge:

- om du har blodmangel
- om din lever fungerer, som den skal.

→ Det er vigtigt, at du får taget disse blodprøver regelmæssigt, så længe du er i behandling med Ambrisentan Mylan.

Følgende symptomer kan tyde på, at din lever muligvis ikke fungerer, som den skal:

- appetitmangel
- kvalme
- opkastning
- høj temperatur (feber)
- mavesmerter
- din hud eller det hvide i øjnene bliver gult (gulsot)
- mørkfarvet urin
- kløe.

Hvis du får nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det straks til lægen.**

Børn og unge

Ambrisentan Mylan bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Ambrisentan Mylan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Lægen vil muligvis justere din dosis af Ambrisentan Mylan, hvis du begynder at tage medicin, som indeholder ciclosporin A (medicin, som bruges efter en transplantation eller til behandling af psoriasis).

Hvis du tager medicin indeholdende rifampicin (et antibiotikum, der bruges til behandling af alvorlige infektioner), vil lægen følge dig tæt, når du starter med at tage Ambrisentan Mylan.

Hvis du tager anden medicin, der bruges til behandling af PAH (f.eks. medicin indeholdende iloprost, epoprostenol eller sildenafil) kan det være nødvendigt, at lægen følger dig tæt.

→ **Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogen af disse typer medicin.

Graviditet

Ambrisentan Mylan kan skade fostre, der er undfanget før, under eller lige efter behandlingen.

→ **Du skal bruge en sikker præventionsform, hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid**, mens du er i behandling med Ambrisentan Mylan. Tal med lægen om dette.

→ **Tag ikke Ambrisentan Mylan, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.**

→ **Du skal omgående kontakte lægen, hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er gravid**, mens du er i behandling med Ambrisentan Mylan.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, vil lægen bede dig tage en graviditetstest, inden du starter behandlingen med Ambrisentan Mylan og regelmæssigt, mens du er i behandling med denne medicin.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt Ambrisentan Mylan udskilles i mælken.

→ **Du må ikke amme, mens du tager Ambrisentan Mylan.** Tal med lægen om dette.

Frugtbarhed

Hvis du er mand og får Ambrisentan Mylan, er der risiko for, at Ambrisentan Mylan kan nedsætte dit sædtal. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål eller bekymringer om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ambrisentan Mylan kan give bivirkninger, såsom lavt blodtryk, svimmelhed og træthed (angivet i punkt 4), der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Symptomerne fra din sygdom kan også påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

→ **Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.**

Ambrisentan Mylan tabletter indeholder lactose og Allura red AC (E129)

Ambrisentan Mylan tabletter indeholder en lille mængde af en sukkerart, der hedder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter:

→ **Kontakt lægen**, inden du tager dette lægemiddel.

Ambrisentan Mylan tabletter indeholder et farvestof, der hedder Allura red AC Aluminium Lake (E129), som kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Ambrisentan Mylan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Ambrisentan Mylan skal du tage

Den sædvanlige dosis af Ambrisentan Mylan er én 5 mg tablet én gang dagligt. Lægen kan beslutte at øge din dosis til 10 mg én gang dagligt.

Hvis du tager medicin, som indeholder ciclosporin A, må du ikke tage mere end én Ambrisentan Mylan 5 mg tablet dagligt.

Sådan skal du tage Ambrisentan Mylan

Det er bedst at tage tableten på samme tidspunkt hver dag. Synk tableten hel sammen med et glas vand. Du må ikke dele, knuse eller tygge tableten. Ambrisentan Mylan kan tages med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Ambrisentan Mylan

Hvis du tager for mange tabletter, er der større risiko for, at du får bivirkninger, såsom hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, kvalme eller lavt blodtryk, som kan forårsage svimmelhed:

→ **Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds**, hvis du tager flere tabletter, end lægen har anvist.

Hvis du har glemt at tage Ambrisentan Mylan

Hvis du glemmer at tage en dosis af Ambrisentan Mylan, skal du tage tableten, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter som før.

→ **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Stop ikke med at tage Ambrisentan Mylan, medmindre du har aftalt det med lægen

Ambrisentan Mylan er en behandling, som du skal blive ved med at tage for at holde din PAH under kontrol.

→ **Stop ikke med at tage Ambrisentan Mylan, medmindre du har aftalt det med lægen.**

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Symptomer, som du og lægen skal være opmærksomme på:

Allergiske reaktioner

Dette er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** patienter. Du kan få udslæt, kløe eller hævelser (sædvanligvis af ansigtet, læberne, tungen eller halsen), som kan medføre åndedræts- eller synkebesvær.

Hævelser (væskeansamlinger), særligt i ankler og fødder.

Dette er en meget almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** patienter.

Hjertesvigt

Dette skyldes, at hjertet ikke pumper tilstrækkeligt meget blod rundt i kroppen, hvilket medfører åndenød, ekstrem træthed samt hævede ankler og ben. Det er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** patienter.

Blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer)

Blodmangel kan medføre træthed, svaghed, åndenød og en generel følelse af utilpashed. I nogle tilfælde kan blodtransfusion være nødvendigt. Det er en meget almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** patienter.

Lavt blodtryk

Dette kan medføre svimmelhed. Det er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** patienter.

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får nogen af de nævnte bivirkninger, eller hvis de opstår pludseligt, efter du har taget Ambrisentan Mylan.

Det er vigtigt, at du får taget blodprøver regelmæssigt for at undersøge, om du har blodmangel, og om din lever fungerer, som den skal. **Sørg for også at læse informationen i punkt 2** ”Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver” og ”Følgende symptomer kan tyde på, at din lever muligvis ikke fungerer, som den skal”.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger:

- hovedpine
- svimmelhed
- hjertebanken (hurtige eller uregelmæssige hjerteslag)
- forværret vejrtrækningsbesvær kort efter behandlingsstart med Ambrisentan Mylan
- løbende eller stoppet næse, tilstoppede bihuler eller smerter i bihulerne
- kvalme
- diarré
- træthed.

I kombination med tadalafil (et andet lægemiddel til behandling af PAH) i tillæg til ovenstående:

- hudrødme
- opkastning
- smerter eller ubehag i brystet.

Almindelige bivirkninger:

- sløret syn eller andre synsforstyrrelser
- besvimelse
- blodprøver, der viser unormal leverfunktion
- løbende næse
- forstoppelse
- mavesmerter
- smerter eller ubehag i brystet
- hudrødme
- opkastning
- kraftsløshed
- næseblod
- udslæt.

I kombination med tadalafil

I tillæg til ovenstående, med undtagelse af blodprøver, der viser unormal leverfunktion:

- ringen for ørerne (*tinnitus*) kun ved anvendelse af kombinationsbehandlingen.

Ikke almindelige bivirkninger:

- leverskade
- leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunforsvar (*autoimmun hepatitis*).

I kombination med tadalafil

- pludseligt høretab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ambrisentan Mylan indeholder:

Aktivt stof: ambrisentan.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg eller 10 mg.

Øvrige indholdsstoffer: lactose, se punkt 2, 'Ambrisentan Mylan indeholder lactose', mikrokrystallinsk cellulose (E460i), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat (E570), polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), titandioxid (E171), macrogol/PEG, talcum (E553b), Allura red AC (E129), se punkt 2 'Ambrisentan Mylan indeholder Allura red AC (E129)', Indigocarmin (E132)

Udseende og pakningsstørrelser

Ambrisentan Mylan 5 mg filmovertrukket tablet (tablet) er en pink, rund, bikonveks tablet, der er præget med 'M' på den ene side og med 'AN' på den anden side.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmovertrukket tablet (tablet) er en pink, kapselformet tablet, der er præget med 'M' på den ene side og med 'AN1' på den anden side.

Ambrisentan Mylan 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 30 tabletter og i enkelt-dosisblister med 30x1 tabletter eller 60x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale
repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S

Portugal

Mylan, Lda.

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

Varnavar Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

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

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.