

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 5 mg Ambrisentan.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält ca. 26 mg Lactose und 10 Mikrogramm Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit ca. 5,7 mm Durchmesser und Prägung „M“ auf der einen und „AN“ auf der anderen Seite

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Ambrisentan Mylan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

##### Ambrisentan Monotherapie

Ambrisentan Mylan wird zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich oral eingenommen. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung auf 10 mg täglich erhöht werden.

##### Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil

Bei Anwendung in Kombination mit Tadalafil sollte Ambrisentan Mylan auf eine Dosierung von 10 mg einmal täglich titriert werden.

In der AMBITION-Studie erhielten die Patienten 5 mg Ambrisentan täglich für die ersten 8 Wochen, bevor, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, eine Auftitrierung auf 10 mg stattfand (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung in Kombination mit Tadalafil erhielten die Patienten initial 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit wurde die Tadalafil-Dosis

nach 4 Wochen auf 40 mg und die Ambrisentan-Dosis nach 8 Wochen auf 10 mg erhöht. Mehr als 90 % der Patienten erreichten diese Erhöhung. Die Dosierungen konnten auch in Abhängigkeit von der Verträglichkeit verringert werden.

Das vorliegende begrenzte Datenmaterial spricht dafür, dass das abrupte Absetzen von Ambrisentan nicht zu einer Verschlimmerung der PAH im Sinne einer Rebound-Reaktion führt.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cyclosporin A sollte die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In dieser Subgruppe sollte die Therapie nur mit Vorsicht begonnen werden und es ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Dosis auf 10 mg Ambrisentan erhöht wird.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Ambrisentan wurde bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) nicht untersucht. Da die Verstoffwechslung von Ambrisentan hauptsächlich über Glukuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [ $> 3 \times \text{ULN}$ ]) nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.3 zu Daten, die in Jungtieren verfügbar sind).

### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Filmtablette unzerkaut zu schlucken. Sie kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerstoßen oder gekaut werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und keine sichere Kontrazeptionsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2).

Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferasen [AST] und/oder Alaninaminotransferasen [ALT]) > 3 x ULN (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.

Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

##### Leberfunktion

Die PAH ist mit Leberfunktionsstörungen assoziiert. Bei der Behandlung mit Ambrisentan wurden Fälle beobachtet, die vereinbar waren mit einer Autoimmunhepatitis, einschließlich der möglichen Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunhepatitis, einer Leberschädigung und einem möglicherweise behandlungsbedingten Anstieg der Leberenzymwerte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher sollten vor Beginn einer Ambrisentan-Therapie die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden und bei Patienten mit ALT- und/oder AST-Anstieg auf > 3 x ULN sollte keine Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten auf Anzeichen von Leberschädigung kontrolliert werden und die monatliche Kontrolle von ALT und AST wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht, sollte die Ambrisentan-Therapie beendet werden.

Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Ambrisentan-Therapie in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

##### Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERAs), einschließlich Ambrisentan, ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes assoziiert. In den meisten Fällen wurde diese Abnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet; danach stabilisierten sich die Hämoglobinwerte in der Regel. Die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (von 0,9 bis 1,2 g/dl reichend) dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen Verlängerung der pivotalen klinischen Phase-III-Studien für bis zu 4 Jahre an. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Einleitung einer Ambrisentan-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ambrisentan wird eine regelmäßige Kontrolle der Hämoglobin- und/oder Hämatokritwerte empfohlen, z. B. nach Monat 1 und Monat 3 sowie danach in regelmäßigen Abständen entsprechend der klinischen Praxis. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen. Die Inzidenz einer Anämie war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit dieses

unerwünschten Ereignisses 15 %) verglichen mit der Inzidenz einer Anämie bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (7 % bzw. 11 %).

### Flüssigkeitsretention

Unter ERAs einschließlich Ambrisentan wurden periphere Ödeme beobachtet. Die meisten Fälle von peripheren Ödemen in den klinischen Studien mit Ambrisentan waren mild bis mäßiggradig im Schweregrad, allerdings können diese mit einer größeren Häufigkeit und einem größeren Schweregrad bei Patienten mit 65 Jahren oder älter auftreten. Periphere Ödeme wurden häufiger unter 10 mg Ambrisentan in klinischen Kurzzeit-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Flüssigkeitsretention in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie mit Ambrisentan gemeldet. Bei einigen der betroffenen Patienten war eine Intervention mittels Diuretikum oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich. Im Falle einer vorbestehenden Flüssigkeitsüberladung sollte diese vor dem Start einer Behandlung mit Ambrisentan klinisch angemessen behandelt werden.

Im Falle einer klinisch relevanten Flüssigkeitsretention während der Behandlung mit Ambrisentan mit oder ohne Gewichtszunahme sollte eine genauere Abklärung bezüglich der Ursache (z. B. Ambrisentan oder eine Herzinsuffizienz) vorgenommen und festgestellt werden, ob eine spezifische Therapie eingeleitet oder die Behandlung mit Ambrisentan beendet werden muss. Die Inzidenz peripherer Ödeme war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit dieses unerwünschten Ereignisses 45 %) verglichen mit der Inzidenz peripherer Ödeme bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (38 % bzw. 28 %). Das Auftreten von peripheren Ödemen war innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Therapie am höchsten.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Ambrisentan Mylan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht begonnen werden ohne das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie und Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption. Wenn Unsicherheit besteht, welche kontrazeptive Empfehlung der individuellen Patientin gegeben werden soll, sollte die Konsultation eines Gynäkologen erwogen werden. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Pulmonale venookklusive Erkrankung

Während der Anwendung von vasodilatierenden Arzneimitteln, wie beispielsweise ERAs, bei Patienten mit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung sind Fälle von pulmonalen Ödemen berichtet worden. Daher sollte die Möglichkeit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn PAH-Patienten bei der Behandlung mit Ambrisentan ein akutes Lungenödem entwickeln.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird, sollten Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### Sonstige Bestandteile

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu "natriumfrei".

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In nicht-klinischen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wurde bei Verwendung klinisch relevanter Konzentrationen keine Ambrisentan-bedingte Inhibition oder Induktion der metabolisierenden Enzyme der Phase I oder II beobachtet; Ambrisentan scheint also nur ein geringes Potenzial für Veränderungen des Profils von Arzneimitteln aufzuweisen, die auf diesem Wege abgebaut werden.

Das CYP3A4-induzierende Potenzial von Ambrisentan wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert.

##### Cyclosporin A

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Cyclosporin A führte bei gesunden Freiwilligen im Steady-State zu einem 2fachen Anstieg des Ambrisentan-Spiegels. Dies kann auf die Cyclosporin A-bedingte Hemmung von Transportern und metabolischen Enzymen, die bei der Pharmakokinetik von Ambrisentan eine Rolle spielen, zurückzuführen sein. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Mehrfache Dosen von Ambrisentan hatten keine Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

##### Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Rifampicin (einem Inhibitor der organischen Anionen-Exportpumpe [OATP], einem starken Induktor von CYP3A und 2C19 sowie einem Induktor von P-gp- und Uridin-diphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferasen [UGTs]) war nach Initialdosen bei gesunden Freiwilligen mit einem vorübergehenden (ungefähr 2fachen) Anstieg des Ambrisentanspiegels assoziiert. Allerdings hatte die Steady-State-Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 keine klinisch relevante Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan mit einem Phosphodiesteraseinhibitor, entweder Sildenafil oder Tadalafil (beide Substrate von CYP3A4), hatte bei gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Phosphodiesteraseinhibitors oder von Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

##### Andere PAH-Behandlungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen PAH-Arzneimitteln (z. B. Prostanoiden und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase) wurde nicht speziell in kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Spezifische Interaktionen mit Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase oder Prostanoiden sind auf Basis der bekannten Daten zur Biotransformation nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden jedoch keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit diesen Arzneimitteln durchgeführt. Daher wird im Fall einer gleichzeitigen Gabe Vorsicht empfohlen.

##### Orale Kontrazeptiva

In einer klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen hatte eine Steady-State-Dosierung von 10 mg Ambrisentan einmal täglich keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis der Ethinylestradiol- und Norethisteron-Komponenten eines kombinierten oralen Kontrazeptivums

(siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf dieser Pharmakokinetikstudie ist nicht zu erwarten, dass Ambrisentan die Exposition gegenüber Östrogen- oder Progesteron-basierten Kontrazeptiva signifikant verändert.

### Warfarin

In einer Studie mit gesunden Probanden veränderte Ambrisentan weder die Steady-State-Pharmakokinetik noch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Umgekehrt hatte Warfarin auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan. Darüber hinaus hatte Ambrisentan bei Patienten keine Auswirkungen auf die wöchentliche Dosis Warfarin-artiger Antikoagulanzen, die Prothrombinzeit (PT) oder den INR-Wert (International Normalized Ratio).

### Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte im Steady-State nicht zu einer klinisch relevanten Zunahme der Exposition gegenüber Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

### Auswirkungen von Ambrisentan auf Transporter xenobiotischer Substanzen

*In vitro* hat Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf menschliche Transportsysteme, einschließlich P-Glykoprotein-(P-gp), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), *Multidrug Resistance Related Protein 2* (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP1B1 und OATP1B3) und das Natrium-abhängige Taurocholat-Cotransporter Polypeptid (NTCP).

Ambrisentan ist ein Substrat des P-gp-vermittelten Effluxsystems.

*In-vitro*-Studien an Rattenhepatozyten zeigten außerdem, dass Ambrisentan keine Expression der Proteine P-gp, BSEP oder MRP2 induzierte.

Die Steady-State-Verabreichung von Ambrisentan hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis des Pgp-Substrats Digoxin (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur mit Ambrisentan behandelt werden, wenn ein vor Behandlungsbeginn durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und eine sichere Kontrazeptionsmethode verwendet wird. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen.

### Schwangerschaft

Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Tierstudien wirkte Ambrisentan teratogen. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, müssen auf das Risiko einer Schädigung des Fetus hingewiesen und im Falle einer Schwangerschaft muss eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Tieren wurde die Ausscheidung von Ambrisentan in die Milch nicht untersucht. Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, dürfen daher nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

## Fertilität

Die Entwicklung einer Atrophie der Hodentubuli bei männlichen Versuchstieren wurde mit der chronischen Gabe von ERAs, einschließlich Ambrisentan, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung von Ambrisentan bei Langzeitanwendung auf die Anzahl der Spermien in der ARIES-E-Studie gefunden wurden, war die chronische Anwendung von Ambrisentan mit Änderungen von Markern der Spermiogenese verbunden. Ein Abfall der Plasma-Inhibin-B-Konzentration und ein Anstieg der Plasma-FSH-Konzentration wurden beobachtet. Die Auswirkung auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt, aber eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien hatte die chronische Verabreichung von Ambrisentan keine Auswirkungen auf die Testosteron-Konzentration im Plasma.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ambrisentan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan (wie Hypotonie, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit) sollten bedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten eingeschätzt werden soll, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen darüber bewusst sein, wie sie von Ambrisentan beeinflusst sein könnten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ambrisentan wurde als Monotherapie und/oder in Kombination in klinischen Studien bei mehr als 1.200 PAH-Patienten geprüft (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die in 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien festgestellt wurden, sind nachstehend, nach Systemorganklassen geordnet, mit ihrer Häufigkeitsklasse angegeben.

Ebenso sind Informationen aus länger andauernden nicht-placebokontrollierten Studien (ARIES-E und AMBITION (Kombination mit Tadalafil)) nachstehend enthalten. In der Langzeit-Anwendung oder der Kombination von Ambrisentan mit Tadalafil wurden keine bislang unbekanntes Nebenwirkungen identifiziert. Bei längerer Beobachtung in nicht kontrollierten Studien (mittlere Beobachtungsdauer 79 Wochen) wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil ermittelt wie in den Kurzzeitstudien. Routine-Pharmakovigilanz Daten sind ebenfalls angegeben.

Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) waren die am häufigsten unter Ambrisentan beobachteten Nebenwirkungen. Die höhere Dosierung (10 mg) war mit einer größeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen verbunden und periphere Ödeme waren bei Patienten mit 65 Jahren oder älter tendenziell schwerer in klinischen Kurzzeit-Studien (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei den dosisabhängigen unerwünschten Reaktionen ist die Häufigkeit bei der höheren Ambrisentan-Dosis



angegeben. Bei den Angaben zur Häufigkeitsklasse wurden sonstige Faktoren wie, z. B. unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorerkrankungen oder Ausgangsmerkmale der Patienten, nicht berücksichtigt. Die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien erfolgte Einstufung der unerwünschten Reaktionen in die Häufigkeitsklassen muss nicht unbedingt der Häufigkeit des Auftretens in der normalen klinischen Praxis entsprechen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C und nach Markteinführung)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION und ARIES-E)</b>	<b>Kombination mit Tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit)	Häufig <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne)	Sehr häufig <sup>2</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindel	Häufig <sup>3</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Augenerkrankungen</i>			
Verschwommenes Sehen, Sehschwäche	Nicht bekannt <sup>4</sup>	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			
Tinnitus	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Häufig
Plötzlicher Hörverlust	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Gelegentlich
<i>Herzerkrankungen</i>			
Herzinsuffizienz	Häufig <sup>5</sup>	Häufig	Häufig
Palpitationen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
Hypotonie	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Hautrötungen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Synkope	Gelegentlich <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
Epistaxis	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Atemnot	Häufig <sup>3,6</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege	Häufig <sup>7</sup>		

(z. B. verstopfte Nase, verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis			
Nasopharyngitis		Sehr häufig	Sehr häufig
Sinusitis, Rhinitis		Häufig	Häufig
Nasale Verstopfung		Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Häufig <sup>3</sup>		
Übelkeit		Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen		Häufig	Sehr häufig
Diarrhoe		Sehr häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			
Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich <sup>3,8</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Autoimmunhepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich <sup>3,8</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Erhöhte Lebertransaminasen	Häufig <sup>3</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			
Hautausschlag	Nicht berichtet	Häufig <sup>9</sup>	Häufig <sup>9</sup>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Brustschmerzen/Unbehagen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Schwäche	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Müdigkeit	Häufig <sup>3</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

<sup>2</sup> Unter 10 mg Ambrisentan traten Kopfschmerzen häufiger auf.

<sup>3</sup> Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung und Häufigkeiten basieren auf den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>4</sup> Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung.

<sup>5</sup> Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Herzinsuffizienz war mit Flüssigkeitsretention verbunden. Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung, Häufigkeiten basierend auf statistischer Modellierung von placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>6</sup> Es wurden Fälle sich verschlechternder Atemnot unklarer Ursache kurz nach Beginn einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>7</sup> Die Häufigkeit von Schleimhautschwellungen im Bereich der Nase („verstopfte Nase“) während der Ambrisentan-Therapie war dosisabhängig.

<sup>8</sup> Fälle einer Autoimmunhepatitis, einschließlich Fälle von Exazerbationen einer Autoimmunhepatitis, und Leberschädigung wurden während einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>9</sup> Hautausschlag beinhaltet erythematösen Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und juckenden Hautausschlag.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Erniedrigter Hämoglobinwert

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit eines erniedrigten Hämoglobinwertes (Anämie) war unter 10 mg Ambrisentan höher.

In allen 12-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studien wurde bei den Patienten der Ambrisentan-Gruppe eine Abnahme der mittleren Hämoglobinkonzentration bereits ab Woche 4 beobachtet (Abnahme um 0,83 g/dL); in den darauffolgenden 8 Wochen stabilisierte sich die mittlere Differenz gegenüber dem Ausgangswert. Bei insgesamt 17 Patienten (6,5 %) der Ambrisentan-Gruppen fiel die Hämoglobinkonzentration um  $\geq 15$  % gegenüber dem Ausgangsbefund auf Werte unter der unteren Normgrenze.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen von PAH-Patienten mit Ambrisentan-Tagesdosen von mehr als 10 mg liegen nicht vor. Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Ambrisentan (das 5- bis 10fache der maximalen empfohlenen Dosis) Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und Fälle von verstopfter Nase auf.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnte eine Überdosis Ambrisentan potenziell zu einem Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ausgeprägten Hypotonie sind aktive Maßnahmen zur Stützung des Herz-Kreislauf-Systems erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX02

#### Wirkmechanismus

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäuren gehörender ERA mit Selektivität für den Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>-)Rezeptor. Endothelin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PAH.

- Ambrisentan ist ein potenter (K<sub>i</sub> 0,016 nM) und hochselektiver ET<sub>A</sub>-Antagonist (ca. 4000fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blockiert den ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Subtyp, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Dadurch wird die Endothelin-vermittelte Aktivierung von Second-Messenger-Systemen verhindert, die zur Vasokonstriktion und zur Proliferation der glatten Muskelzellen führen.
- Aufgrund der Selektivität von Ambrisentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor im Verhältnis zum ET<sub>B</sub>-Rezeptor ist zu erwarten, dass die durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelte Produktion der Vasodilatoren Stickoxid und Prostazyklin erhalten bleibt.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 2,5 mg und 5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Calciumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an IPAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung (CTD-PAH). Die Mehrzahl der Patienten wies Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4 %) oder III (55,0 %) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoiden) erhielten, waren ausgeschlossen. Hämodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-3-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung des 6MWD-Ergebnisses.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95 %-KI: 2,9 bis 58,3;  $p=0,008$ ) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95 %-KI: 29,6 bis 89,3;  $p<0,001$ ) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke 51,4 m (95 %-KI: 26,6 bis 76,2;  $p<0,001$ ).

Eine prä-spezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-3-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6MWD-Gehstrecke betrug 44,6 m (95 %-KI: 24,3 bis 64,9;  $p<0,001$ ) unter 5 mg und 52,5 m (95 %-KI: 28,8 bis 76,2;  $p<0,001$ ) unter 10 mg Ambrisentan.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo ( $p<0,001$ ); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80 % (95 %-KI: 47 bis 92 %). Der Endpunkt schloss folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert ( $3,41 \pm 6,96$ ) beobachtet als in der Placebogruppe ( $-0,20 \pm 8,14$ ;  $p=0,005$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI  $-1,1$  [95 %-KI:  $-1,8$  bis  $-0,4$ ;  $p=0,019$  für die kombinierte Verumgruppe]).

## Langzeitdaten

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES-E ( $n=383$ ) teilnehmen. Die kombinierte mittlere Exposition betrug etwa  $145 \pm 80$  Wochen und die maximale Exposition betrug etwa 295 Wochen. Die wichtigsten primären Endpunkte dieser Studie waren Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen, die mit der Langzeitexposition von Ambrisentan assoziiert waren, einschließlich Leberfunktionstests im Serum. Die Untersuchungsergebnisse zur Sicherheit, die bei langfristiger Exposition mit Ambrisentan in dieser Studie beobachtet wurden, waren generell konsistent mit denen, die in den placebokontrollierten Studien über 12 Wochen beobachtet wurden.

Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 93 % nach einem Jahr, 85 % nach zwei Jahren und 79 % nach drei Jahren.

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50 % der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf  $> 3 \times \text{ULN}$  betrug in allen Phase-2- und Phase-3-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan. In der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES-E betrug das 2-Jahres-Risiko, Anstiege der Aminotransferase im Serum von  $> 3 \times \text{ULN}$  zu entwickeln, für Patienten, die mit Ambrisentan behandelt werden, 3,9 %.

#### Weitere klinische Informationen

In einer Phase-2-Studie (AMB220) wurde nach 12 Wochen bei Patienten mit PAH eine Besserung der hämodynamischen Parameter beobachtet (n=29). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zur Zunahme des mittleren Herzindex, zur Abnahme des mittleren Pulmonalarteriendrucks und zur Abnahme des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands.

Unter Ambrisentan-Therapie wurde von einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berichtet. In 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien betrug die mittlere Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung 3 mm Hg bzw. 4,2 mm Hg. Die mittlere Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen ARIES-E-Studie für bis zu 4 Jahre an.

Während einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan oder Sildenafil festgestellt, und die Kombination wurde gut vertragen. Die Zahl der Patienten, die im Rahmen der ARIES-E- und der AMB222-Studie gleichzeitig Ambrisentan und Sildenafil erhielten, betrug 22 (5,7 %) bzw. 17 (47 %). Weitere Sicherheitsprobleme wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt.

#### Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Tadalafil

Eine multizentrische, doppel-blinde, ereignisgesteuerte *Outcome Studie* der Phase III (AMB112565/AMBITION) mit aktivem Komparator wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der initialen Kombination von Ambrisentan und Tadalafil versus der Monotherapie von entweder Ambrisentan oder Tadalafil alleine bei 500 unbehandelten Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1, zu untersuchen. Keiner der Patienten erhielt Placebo alleine. Die primäre Analyse bezog sich auf die Kombinationsgruppe versus den gepoolten Monotherapiegruppen. Supportive Vergleiche der Kombinationsgruppe versus den individuellen Monotherapiegruppen wurden ebenfalls durchgeführt. Patienten mit signifikanter Anämie, Flüssigkeitsretention oder seltenen retinalen Erkrankungen wurden gemäß den Prüfkriterien ausgeschlossen. Patienten mit ALT- und AST-Werten von  $> 2 \times \text{ULN}$  bei Untersuchungsbeginn wurden ebenfalls ausgeschlossen.

96 % der Patienten waren bei Studienbeginn ohne jegliche vorherige PAH-spezifische Behandlung und der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zum Eintritt in die Studie betrug 22 Tage. Die Patienten starteten mit 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. Es fand eine Auftitration auf 40 mg Tadalafil nach 4 Wochen und auf 10 mg Ambrisentan nach 8 Wochen statt, es sei denn es traten Verträglichkeitsprobleme auf. Die mediane doppel-blinde Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie betrug mehr als 1,5 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens, das definiert war als:

- Tod, oder
- Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH,
- Fortschreiten der Krankheit,
- nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit-Ansprechen.

Das mittlere Alter aller Patienten betrug 54 Jahre (*SD* 15; Spanne 18-75 Jahre). 31 % der Patienten waren zu Untersuchungsbeginn in der WHO-Funktionsklasse II und 69 % der Patienten waren in der Funktionsklasse III. Idiopathische oder hereditäre PAH waren die häufigste Ätiologie in der Studienpopulation (56 %), gefolgt von PAH aufgrund von Bindegewebserkrankungen (37 %), PAH assoziiert mit Arzneimitteln und Toxinen (3 %), PAH aufgrund angeborener, korrigierter, einfacher Herzfehler (2 %) und HIV (2 %). Patienten mit WHO-Funktionsklasse II und III hatten einen mittleren Ausgangswert 6MWD von 353 Metern.

### Outcome Endpunkte

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie resultierte in einer 50%igen Risikoreduktion (*Hazard Ratio* [HR] 0,502; 95 % KI: 0,348 bis 0,724;  $p=0,0002$ ) des zusammengesetzten Endpunktes klinisches Therapieversagen bis zur abschließenden Untersuchungsbewertung im Vergleich zur gepoolten Monotherapiegruppe [Abbildung 1 und Tabelle 1]. Der Behandlungseffekt war getrieben von einer 63%igen Reduktion von Hospitalisierungen mit der Kombinationstherapie, wurde frühzeitig erzielt und war nachhaltig. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie hinsichtlich des primären Endpunktes war konsistent im Vergleich zur individuellen Monotherapie und über die Subgruppen Alter, ethnische Herkunft, geographische Region, Ätiologie (IPAH / HPAH und PAH-CTD). Der Effekt war signifikant für Patienten der beiden Funktionsklassen II und III.

Abbildung 1

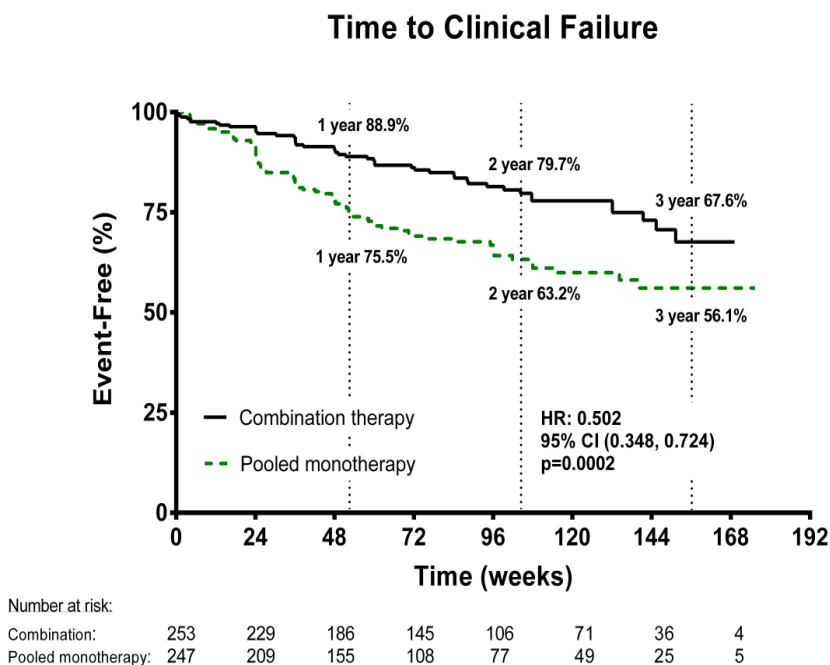


Tabelle 1

	<b>Ambrisentan + Tadalafil (N=253)</b>	<b>Monotherapie gepooled (N=247)</b>	<b>Ambrisentan Monotherapie (N=126)</b>	<b>Tadalafil Monotherapie (N=121)</b>
<b>Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)</b>				
Klinisches Therapieversagen, Anzahl (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-Wert, Log-rank Test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponente als erstes Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)</b>				
Tod (gesamt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Fortschreiten der Krankheit	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit-Ansprechen	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH (Adjudiziert)</b>				
Erste Hospitalisierung, Anzahl (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-Wert, Log-rank Test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte wurden getestet:

Tabelle 2

Sekundäre Endpunkte (Änderung vom Ausgangswert bis Woche 24)	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	<b>Monotherapie gepooled</b>	Unterschied und Konfidenz- intervall	p-Wert
NT-proBNP (% Reduktion)	- 67,2	- 50,4	% Unterschied - 33,8; 95 % KI: - 44,8; - 20,7	p<0,0001
% Personen, die ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen nach 24 Wochen erreichen	39	29	Odds Ratio 1,56; 95 % KI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (Meter, mittlere Änderung)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % KI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale Fibrose

Es wurde eine Studie an 492 Patienten (Ambrisentan N=329, Placebo N=163) mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) durchgeführt, von denen 11 % eine sekundäre pulmonale Hypertonie (WHO Gruppe 3) hatten. Diese Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte (ARTEMIS-IPF-Studie). Neunzig Ereignisse (27 %) einer Progression der IPF (einschließlich stationärer Behandlung infolge respiratorischer

Probleme) oder Tod wurden in der Ambrisentan-Gruppe beobachtet, verglichen mit 28 Ereignissen (17 %) in der Placebo-Gruppe. Ambrisentan ist daher kontraindiziert bei Patienten mit IPF, mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Ambrisentan wird beim Menschen rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) von Ambrisentan sowohl unter Nüchternbedingungen als auch bei Einnahme nach dem Essen in der Regel nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Im therapeutischen Bereich nehmen die  $C_{\max}$ -Werte und die Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) dosisproportional zu. Der Steady-State wird im Allgemeinen nach 4-tägiger wiederholter Einnahme erreicht.

In einer Studie zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, in deren Rahmen gesunde Probanden Ambrisentan auf nüchternen Magen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, ging  $C_{\max}$  um 12 % zurück, während die AUC unverändert blieb. Diese Abnahme der Spitzenkonzentration ist klinisch irrelevant. Ambrisentan kann also zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Verteilung

Ambrisentan wird stark an Plasmaproteine gebunden. *In vitro* lag der Protein-gebundene Anteil von Ambrisentan im Durchschnitt bei 98,8 % und war im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration. Ambrisentan wird hauptsächlich an Albumin (96,5 %) und zu einem geringeren Teil an saures Alpha<sub>1</sub>-Glykoprotein gebunden.

Eine Distribution von Ambrisentan in die roten Blutzellen findet nur in geringem Umfang statt; der mittlere Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,57 bei Männern und 0,61 bei Frauen.

### Biotransformation

Ambrisentan ist ein sulfonamidfreier (Propionsäure-) ERA.

Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme (UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S) zu einem Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert (13 %). Die Substanz unterliegt auch einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie - in geringerem Umfang - durch CYP3A5 und CYP2C19 zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan (21 %), welches weiter zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert wird (5 %). Die Bindungsaffinität von 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan für den Endothelin-Rezeptor ist beim Menschen 65-mal schwächer als die von Ambrisentan. Es ist daher nicht zu erwarten, dass 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan in den vorliegenden Plasmakonzentrationen (ca. 4 %, bezogen auf die Ausgangssubstanz Ambrisentan) zur pharmakologischen Aktivität von Ambrisentan beiträgt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Ambrisentan (300 µM) in einer weniger als 50%igen Hemmung von UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (bis zu 30 %) oder von Cytochrom-P450-Enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 (bis zu 25 %) resultierte. *In vitro* zeigt Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keinen hemmenden Effekt auf menschliche Transportsysteme einschließlich Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und NTCP. Außerdem induzierte Ambrisentan keine Expression von MRP2-, Pgp- oder BSEP-Proteinen in Rattenhepatozyten. Zusammengefasst weisen die *in-vitro*-Daten darauf hin, dass nicht zu erwarten ist, dass Ambrisentan bei klinisch relevanten Konzentrationen (Plasma  $C_{\max}$  bis zu 3,2 µM) einen Effekt auf UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder die Cytochrom-P450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 oder den Transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 oder NTCP hat.



Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik einer Einmaldosis Warfarin (25 mg) wurden anhand der PT- und der INR-Werte bei 20 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keinerlei klinisch relevante Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Warfarin auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Sildenafil (20 mg dreimal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Ambrisentan und die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Sildenafil wurden bei 19 gesunden Probanden untersucht. Mit Ausnahme eines Anstiegs der maximalen Sildenafil-Konzentration ( $C_{max}$ ) um 13 % nach Verabreichung zusammen mit Ambrisentan waren keine weiteren Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil, N-Desmethyl-Sildenafil oder Ambrisentan festzustellen. Der leichte Anstieg des  $C_{max}$ -Wertes von Sildenafil wird als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Tadalafil und die Steady-State-Wirkungen von Tadalafil (40 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Ambrisentan wurden bei 23 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Tadalafil auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 10 mg Ambrisentan wurden bei 16 gesunden Probanden untersucht. Die Exposition gegenüber Ambrisentan, gemessen anhand der  $AUC_{(0-inf)}$ - und der  $C_{max}$ -Werte, nahm um 35 % bzw. 20 % zu. Diese Veränderung der Exposition ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant, so dass Ambrisentan zusammen mit Ketoconazol angewendet werden kann.

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) und die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Ambrisentan waren im Fall von wiederholten Dosen Cyclosporin A erhöht (um 48 % bzw. 121 %). Aufgrund dieser Veränderungen sollte die Dosis von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings hatten mehrfache Dosen von Ambrisentan keine klinisch relevante Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

Die Wirkungen von Einmal- und Mehrfachgaben von Rifampicin (600 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Nach initialen Dosen von Rifampicin wurde ein vorübergehender Anstieg der Ambrisentan  $AUC_{(0-\tau)}$  (121 % und 116 % nach der ersten bzw. zweiten Dosis von Rifampicin) beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch eine Rifampicin-vermittelte OATP-Inhibition. Allerdings führte die mehrfache Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 zu keiner klinisch relevanten Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (10 mg) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Digoxin wurden bei 15 gesunden Probanden untersucht. Mehrfache Gaben von Ambrisentan führten zu einem leichten Anstieg der  $AUC_{0-last}$  und der Talkonzentrationen von Digoxin sowie zu einer Zunahme des  $C_{max}$ -Wertes von Digoxin um 29 %. Die in Gegenwart wiederholter Ambrisentan-Dosen beobachtete Zunahme der Digoxin-Exposition wurde als klinisch nicht relevant betrachtet; eine Anpassung der Digoxin-Dosis ist somit nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 12-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums bestehend aus Ethinylestradiol (35 µg) und Norethisteron (1 mg) wurden bei gesunden, weiblichen Probanden untersucht. Die  $C_{\max}$ - und  $AUC_{(0-\infty)}$ -Werte waren für Ethinylestradiol leicht erniedrigt (8 % bzw. 4 %) und für Norethisteron leicht erhöht (13 % bzw. 14 %). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethisteron sind gering und eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden, nachdem sie in der Leber und/oder außerhalb von dieser verstoffwechselt wurden. Nach oraler Gabe werden ca. 22 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3 % in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

Wie die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit gesunden Probanden und PAH-Patienten belegen, wurde die Pharmakokinetik von Ambrisentan weder durch das Geschlecht noch durch das Alter signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Ambrisentan wird nicht in signifikantem Umfang durch die Nieren abgebaut oder ausgeschieden (renale Clearance). Einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zufolge erwies sich die Kreatinin-Clearance als statistisch signifikante Kovariable mit Einfluss auf die orale Clearance von Ambrisentan. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Größenordnung der Abnahme der oralen Clearance mäßig (20 bis 40 %); es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch von Bedeutung ist. Allerdings ist bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Ambrisentan wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte daher eine Zunahme der Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan erwartet werden. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde eine Verminderung der oralen Clearance in Abhängigkeit vom Anstieg des Bilirubinspiegels nachgewiesen. Die Größenordnung der Bilirubinwirkung ist jedoch mäßig (im Vergleich zum typischen Patienten mit einem Bilirubinwert von 0,6 mg/dl hat ein Patient mit einem erhöhten Bilirubinwert von 4,5 mg/dl eine um ca. 30 % reduzierte orale Ambrisentan-Clearance). Die Pharmakokinetik von Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) wurde nicht untersucht. Ambrisentan darf daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung der Substanzklasse könnte eine hohe Einmaldosis Ambrisentan (d. h. eine Überdosis) den arteriellen Blutdruck senken und möglicherweise eine Hypotonie sowie Symptome einer Vasodilatation hervorrufen.

Ambrisentan hat sich nicht als Inhibitor des Gallensäuretransports oder als Ursache einer manifesten Hepatotoxizität erwiesen.

Bei Nagetieren mit langfristiger Exposition gegenüber Konzentrationen, die unterhalb des therapeutischen Bereichs beim Menschen lagen, waren Entzündungen und Veränderungen des Nasenhöhlenepithels zu beobachten. Bei Hunden, denen chronisch so hohe Ambrisentan-Dosen

verabreicht wurden, dass die Exposition mehr als 20fach über der therapeutischen Exposition bei Patienten lag, traten leichte entzündliche Reaktionen auf.

In der Nasenhöhle von Ratten, die mit Ambrisentan behandelt wurden, war bei einer Exposition, die um das Dreifache über den klinischen AUC-Werten lag, eine Hyperplasie der knöchernen ethmoidalen Nasenmuscheln zu beobachten. Bei Mäusen oder Hunden wurde dagegen unter Ambrisentan keine Nasenknochenhyperplasie festgestellt. Wie die Erfahrung mit anderen Substanzen zeigt, ist die Hyperplasie der knöchernen Nasenmuscheln bei der Ratte eine bekannte Reaktion auf Nasenschleimhautentzündungen.

Bei der *in-vitro*-Prüfung von hochdosiertem Ambrisentan an Säugetierzellen war eine klastogene Wirkung zu beobachten. Bei Bakterien sowie in zwei *in-vivo*-Studien mit Nagetieren konnten keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Ambrisentan nachgewiesen werden.

In zweijährigen oralen Studien bei Ratten und Mäusen gab es keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential. Bei männlichen Ratten gab es lediglich bei der höchsten Dosierung einen geringen Anstieg an mamillären Fibroadenomen, einem gutartigen Tumor. Die systemische Exposition gegenüber Ambrisentan bei männlichen Ratten betrug in dieser Dosis (basierend auf der Steady-State-AUC) das 6fache der bei der klinischen Dosis von 10 mg/Tag erzielten systemischen Exposition.

In Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Ambrisentan an männliche Ratten und Mäuse wurde ohne Sicherheitsmarge eine Atrophie der Hodentubuli beobachtet, die gelegentlich mit Aspermie einherging. Die Hodenveränderungen bildeten sich in der behandlungsfreien Beobachtungsphase nicht vollständig zurück. Dagegen wurden bei Hunden in Studien mit einer Dauer von bis zu 39 Wochen und einer Exposition, die – gemessen anhand der AUC – um das 35fache über der beim Menschen lag, keine Hodenveränderungen nachgewiesen. Bei männlichen Ratten wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 300 mg/kg KG/Tag) Auswirkungen von Ambrisentan auf die Beweglichkeit der Spermien beobachtet. Eine geringfügige (< 10 %) Abnahme des Anteils an morphologisch normalen Spermien wurde bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG/Tag, aber nicht bei 100 mg/kg KG/Tag beobachtet (> das 9fache der klinischen Exposition von 10 mg/Tag beim Menschen). Die Auswirkung von Ambrisentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Ambrisentan hat sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen. Unter allen getesteten Dosen traten Fehlbildungen von Unterkiefer, Zunge und/oder Gaumen auf. Außerdem zeigte sich in der Studie mit Ratten eine erhöhte Inzidenz an Defekten des Septum interventriculare und/oder des Gefäßstamms, Fehlbildungen von Schilddrüse und Thymus, Ossifikation des Basisphenoidknochens sowie eine Lokalisation der Nabelschnurarterie auf der linken Seite der Harnblase statt auf der rechten Seite. Es besteht der Verdacht, dass Teratogenität zu den Klasseneffekten der ERAs gehört.

Die Verabreichung von Ambrisentan an Rattenweibchen von der Spätphase der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation führte zu unerwünschten Ereignissen in Form von Störungen des mütterlichen Verhaltens, verminderter Zahl überlebender Jungtiere und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen (mit der Feststellung kleiner Hoden bei der Autopsie) bei einer Exposition, die um das 3fache über der AUC bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen lag.

Bei jugendlichen Ratten, die während der postnatalen Tage 7 bis 26, 36 oder 62 einmal täglich Ambrisentan oral erhielten, trat eine Abnahme des Hirngewichtes (-3% bis -8%) ohne morphologische oder neurologische Veränderungen auf, nachdem Atemgeräusche, Apnoe und Hypoxie beobachtet wurden. Diese Wirkungen traten bei etwa 1,8- bis 7-facher Exposition - gemessen anhand der AUC - wie bei einer Exposition von 10 mg bei Kindern (im Alter von 9 bis 15 Jahren) auf. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses für die pädiatrische Population ist nicht vollständig verstanden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose

Mikrokristalline Cellulose (E460i)

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (E570)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talkum (E553b)

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC-Blisterpackungen

Packungen mit 30 Filmtabletten und Einzeldosisblisterpackungen mit 30x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint Priest

Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

Datum der letzten Verlängerung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Detaillierte Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> erhältlich.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Ambrisentan.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält ca. 52 mg Lactose und 20 Mikrogramm Allurarot-Aluminium-Komplex (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Rosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit ca.9,9 mm Länge und 4,8 mm Breite und Prägung 'M' auf der einen und "AN1" auf der anderen Seite

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Ambrisentan Mylan ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

##### Ambrisentan Monotherapie

Ambrisentan Mylan wird zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich oral eingenommen. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung auf 10 mg täglich erhöht werden.

##### Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil

Bei Anwendung in Kombination mit Tadalafil sollte Ambrisentan Mylan auf eine Dosierung von 10 mg einmal täglich titriert werden.

In der AMBITION-Studie erhielten die Patienten 5 mg Ambrisentan täglich für die ersten 8 Wochen, bevor, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, eine Auftitrierung auf 10 mg stattfand (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung in Kombination mit Tadalafil erhielten die Patienten initial 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit wurde die Tadalafil-Dosis nach 4 Wochen auf 40 mg und die Ambrisentan-Dosis nach 8 Wochen auf 10 mg erhöht. Mehr als

90 % der Patienten erreichten diese Erhöhung. Die Dosierungen konnten auch in Abhängigkeit von der Verträglichkeit verringert werden.

Das vorliegende begrenzte Datenmaterial spricht dafür, dass das abrupte Absetzen von Ambrisentan nicht zu einer Verschlimmerung der PAH im Sinne einer Rebound-Reaktion führt.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cyclosporin A sollte die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In dieser Subgruppe sollte die Therapie nur mit Vorsicht begonnen werden und es ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Dosis auf 10 mg Ambrisentan erhöht wird.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Ambrisentan wurde bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) nicht untersucht. Da die Verstoffwechslung von Ambrisentan hauptsächlich über Glukuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [ $> 3 \times \text{ULN}$ ]) nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.3 zu Daten, die in Jungtieren verfügbar sind).

### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Filmtablette unzerkaut zu schlucken. Sie kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerstoßen oder gekaut werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und keine sichere Kontrazeptionsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2).

Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferasen [AST] und/oder Alaninaminotransferasen [ALT]) > 3 x ULN (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.

Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

##### Leberfunktion

Die PAH ist mit Leberfunktionsstörungen assoziiert. Bei der Behandlung mit Ambrisentan wurden Fälle beobachtet, die vereinbar waren mit einer Autoimmunhepatitis, einschließlich der möglichen Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunhepatitis, einer Leberschädigung und einem möglicherweise behandlungsbedingten Anstieg der Leberenzymwerte (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher sollten vor Beginn einer Ambrisentan-Therapie die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden und bei Patienten mit ALT- und/oder AST-Anstieg auf > 3 x ULN sollte keine Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten auf Anzeichen von Leberschädigung kontrolliert werden und die monatliche Kontrolle von ALT und AST wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht, sollte die Ambrisentan-Therapie beendet werden.

Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Ambrisentan-Therapie in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

##### Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERAs), einschließlich Ambrisentan, ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes assoziiert. In den meisten Fällen wurde diese Abnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet; danach stabilisierten sich die Hämoglobinwerte in der Regel. Die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (von 0,9 bis 1,2 g/dl reichend) dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen Verlängerung der pivotalen klinischen Phase-III-Studien für bis zu 4 Jahre an. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Einleitung einer Ambrisentan-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ambrisentan wird eine regelmäßige Kontrolle der Hämoglobin- und/oder Hämatokritwerte empfohlen, z. B. nach Monat 1 und Monat 3 sowie danach in regelmäßigen Abständen entsprechend der klinischen Praxis. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen. Die Inzidenz einer Anämie war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit dieses



unerwünschten Ereignisses 15 %) verglichen mit der Inzidenz einer Anämie bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (7 % bzw. 11 %).

### Flüssigkeitsretention

Unter ERAs einschließlich Ambrisentan wurden periphere Ödeme beobachtet. Die meisten Fälle von peripheren Ödemen in den klinischen Studien mit Ambrisentan waren mild bis mäßiggradig im Schweregrad, allerdings können diese mit einer größeren Häufigkeit und einem größeren Schweregrad bei Patienten mit 65 Jahren oder älter auftreten. Periphere Ödeme wurden häufiger unter 10 mg Ambrisentan in klinischen Kurzzeit-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Flüssigkeitsretention in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie mit Ambrisentan gemeldet. Bei einigen der betroffenen Patienten war eine Intervention mittels Diuretikum oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich. Im Falle einer vorbestehenden Flüssigkeitsüberladung sollte diese vor dem Start einer Behandlung mit Ambrisentan klinisch angemessen behandelt werden.

Im Falle einer klinisch relevanten Flüssigkeitsretention während der Behandlung mit Ambrisentan mit oder ohne Gewichtszunahme sollte eine genauere Abklärung bezüglich der Ursache (z. B. Ambrisentan oder eine Herzinsuffizienz) vorgenommen und festgestellt werden, ob eine spezifische Therapie eingeleitet oder die Behandlung mit Ambrisentan beendet werden muss. Die Inzidenz peripherer Ödeme war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit dieses unerwünschten Ereignisses 45 %) verglichen mit der Inzidenz peripherer Ödeme bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (38 % bzw. 28 %). Das Auftreten von peripheren Ödemen war innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Therapie am höchsten.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Ambrisentan Mylan darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht begonnen werden ohne das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie und Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption. Wenn Unsicherheit besteht, welche kontrazeptive Empfehlung der individuellen Patientin gegeben werden soll, sollte die Konsultation eines Gynäkologen erwogen werden. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Pulmonale venookklusive Erkrankung

Während der Anwendung von vasodilatierenden Arzneimitteln, wie beispielsweise ERAs, bei Patienten mit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung sind Fälle von pulmonalen Ödemen berichtet worden. Daher sollte die Möglichkeit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn PAH-Patienten bei der Behandlung mit Ambrisentan ein akutes Lungenödem entwickeln.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird, sollten Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

### Sonstige Bestandteile

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu "natriumfrei".

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In nicht-klinischen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wurde bei Verwendung klinisch relevanter Konzentrationen keine Ambrisentan-bedingte Inhibition oder Induktion der metabolisierenden Enzyme der Phase I oder II beobachtet; Ambrisentan scheint also nur ein geringes Potenzial für Veränderungen des Profils von Arzneimitteln aufzuweisen, die auf diesem Wege abgebaut werden.

Das CYP3A4-induzierende Potenzial von Ambrisentan wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert.

##### Cyclosporin A

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Cyclosporin A führte bei gesunden Freiwilligen im Steady-State zu einem 2fachen Anstieg des Ambrisentan-Spiegels. Dies kann auf die Cyclosporin A-bedingte Hemmung von Transportern und metabolischen Enzymen, die bei der Pharmakokinetik von Ambrisentan eine Rolle spielen, zurückzuführen sein. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Mehrfache Dosen von Ambrisentan hatten keine Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

##### Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Rifampicin (einem Inhibitor der organischen Anionen-Exportpumpe [OATP], einem starken Induktor von CYP3A und 2C19 sowie einem Induktor von P-gp- und Uridin-diphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferasen [UGTs]) war nach Initialdosen bei gesunden Freiwilligen mit einem vorübergehenden (ungefähr 2fachen) Anstieg des Ambrisentanspiegels assoziiert. Allerdings hatte die Steady-State-Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 keine klinisch relevante Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan mit einem Phosphodiesteraseinhibitor, entweder Sildenafil oder Tadalafil (beide Substrate von CYP3A4), hatte bei gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Phosphodiesteraseinhibitors oder von Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

##### Andere PAH-Behandlungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen PAH-Arzneimitteln (z. B. Prostanoiden und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase) wurde nicht speziell in kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Spezifische Interaktionen mit Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase oder Prostanoiden sind auf Basis der bekannten Daten zur Biotransformation nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden jedoch keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit diesen Arzneimitteln durchgeführt. Daher wird im Fall einer gleichzeitigen Gabe Vorsicht empfohlen.

##### Orale Kontrazeptiva

In einer klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen hatte eine Steady-State-Dosierung von 10 mg Ambrisentan einmal täglich keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis der Ethinylestradiol- und Norethisteron-Komponenten eines kombinierten oralen Kontrazeptivums

(siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf dieser Pharmakokinetikstudie ist nicht zu erwarten, dass Ambrisentan die Exposition gegenüber Östrogen- oder Progesteron-basierten Kontrazeptiva signifikant verändert.

### Warfarin

In einer Studie mit gesunden Probanden veränderte Ambrisentan weder die Steady-State-Pharmakokinetik noch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Umgekehrt hatte Warfarin auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan. Darüber hinaus hatte Ambrisentan bei Patienten keine Auswirkungen auf die wöchentliche Dosis Warfarin-artiger Antikoagulanzen, die Prothrombinzeit (PT) oder den INR-Wert (International Normalized Ratio).

### Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte im Steady-State nicht zu einer klinisch relevanten Zunahme der Exposition gegenüber Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

### Auswirkungen von Ambrisentan auf Transporter xenobiotischer Substanzen

*In vitro* hat Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf menschliche Transportsysteme, einschließlich P-Glykoprotein-(P-gp), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), *Multidrug Resistance Related Protein 2* (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP1B1 und OATP1B3) und das Natrium-abhängige Taurocholat-Cotransporter Polypeptid (NTCP).

Ambrisentan ist ein Substrat des P-gp-vermittelten Effluxsystems.

*In-vitro*-Studien an Rattenhepatozyten zeigten außerdem, dass Ambrisentan keine Expression der Proteine P-gp, BSEP oder MRP2 induzierte.

Die Steady-State-Verabreichung von Ambrisentan hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis des Pgp-Substrats Digoxin (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur mit Ambrisentan behandelt werden, wenn ein vor Behandlungsbeginn durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und eine sichere Kontrazeptionsmethode verwendet wird. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen.

### Schwangerschaft

Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Tierstudien wirkte Ambrisentan teratogen. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, müssen auf das Risiko einer Schädigung des Fetus hingewiesen und im Falle einer Schwangerschaft muss eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Tieren wurde die Ausscheidung von Ambrisentan in die Milch nicht untersucht. Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, dürfen daher nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

## Fertilität

Die Entwicklung einer Atrophie der Hodentubuli bei männlichen Versuchstieren wurde mit der chronischen Gabe von ERAs, einschließlich Ambrisentan, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung von Ambrisentan bei Langzeitanwendung auf die Anzahl der Spermien in der ARIES-E-Studie gefunden wurden, war die chronische Anwendung von Ambrisentan mit Änderungen von Markern der Spermiogenese verbunden. Ein Abfall der Plasma-Inhibin-B-Konzentration und ein Anstieg der Plasma-FSH-Konzentration wurden beobachtet. Die Auswirkung auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt, aber eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien hatte die chronische Verabreichung von Ambrisentan keine Auswirkungen auf die Testosteron-Konzentration im Plasma.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ambrisentan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan (wie Hypotonie, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit) sollten bedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten eingeschätzt werden soll, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen darüber bewusst sein, wie sie von Ambrisentan beeinflusst sein könnten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ambrisentan wurde als Monotherapie und/oder in Kombination in klinischen Studien bei mehr als 1.200 PAH-Patienten geprüft (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die in 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien festgestellt wurden, sind nachstehend, nach Systemorganklassen geordnet, mit ihrer Häufigkeitsklasse angegeben.

Ebenso sind Informationen aus länger andauernden nicht-placebokontrollierten Studien (ARIES-E und AMBITION (Kombination mit Tadalafil)) nachstehend enthalten. In der Langzeit-Anwendung oder der Kombination von Ambrisentan mit Tadalafil wurden keine bislang unbekanntes Nebenwirkungen identifiziert. Bei längerer Beobachtung in nicht kontrollierten Studien (mittlere Beobachtungsdauer 79 Wochen) wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil ermittelt wie in den Kurzzeitstudien. Routine-Pharmakovigilanz Daten sind ebenfalls angegeben.

Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) waren die am häufigsten unter Ambrisentan beobachteten Nebenwirkungen. Die höhere Dosierung (10 mg) war mit einer größeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen verbunden und periphere Ödeme waren bei Patienten mit 65 Jahren oder älter tendenziell schwerer in klinischen Kurzzeit-Studien (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei den dosisabhängigen unerwünschten Reaktionen ist die Häufigkeit bei der höheren Ambrisentan-Dosis

angegeben. Bei den Angaben zur Häufigkeitsklasse wurden sonstige Faktoren wie, z. B. unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorerkrankungen oder Ausgangsmerkmale der Patienten, nicht berücksichtigt. Die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien erfolgte Einstufung der unerwünschten Reaktionen in die Häufigkeitsklassen muss nicht unbedingt der Häufigkeit des Auftretens in der normalen klinischen Praxis entsprechen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C und nach Markteinführung)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION und ARIES-E)</b>	<b>Kombination mit Tadalafil (AMBITION)</b>
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit)	Häufig <sup>1</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	Gelegentlich	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne)	Sehr häufig <sup>2</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindel	Häufig <sup>3</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Augenerkrankungen</i>			
Verschwommenes Sehen, Sehschwäche	Nicht bekannt <sup>4</sup>	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			
Tinnitus	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Häufig
Plötzlicher Hörverlust	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Gelegentlich
<i>Herzerkrankungen</i>			
Herzinsuffizienz	Häufig <sup>5</sup>	Häufig	Häufig
Palpitationen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
Hypotonie	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Hautrötungen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Synkope	Gelegentlich <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
Epistaxis	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Atemnot	Häufig <sup>3,6</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig
Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege	Häufig <sup>7</sup>		

(z. B. verstopfte Nase, verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis			
Nasopharyngitis		Sehr häufig	Sehr häufig
Sinusitis, Rhinitis		Häufig	Häufig
Nasale Verstopfung		Sehr häufig	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Häufig <sup>3</sup>		
Übelkeit		Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen		Häufig	Sehr häufig
Diarrhoe		Sehr häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			
Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich <sup>3,8</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Autoimmunhepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich <sup>3,8</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Erhöhte Lebertransaminasen	Häufig <sup>3</sup>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			
Hautausschlag	Nicht berichtet	Häufig <sup>9</sup>	Häufig <sup>9</sup>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Brustschmerzen/Unbehagen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Schwäche	Häufig <sup>3</sup>	Häufig	Häufig
Müdigkeit	Häufig <sup>3</sup>	Sehr häufig	Sehr häufig

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

<sup>2</sup> Unter 10 mg Ambrisentan traten Kopfschmerzen häufiger auf.

<sup>3</sup> Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung und Häufigkeiten basieren auf den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>4</sup> Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung.

<sup>5</sup> Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Herzinsuffizienz war mit Flüssigkeitsretention verbunden. Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung, Häufigkeiten basierend auf statistischer Modellierung von placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>6</sup> Es wurden Fälle sich verschlechternder Atemnot unklarer Ursache kurz nach Beginn einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>7</sup> Die Häufigkeit von Schleimhautschwellungen im Bereich der Nase („verstopfte Nase“) während der Ambrisentan-Therapie war dosisabhängig.

<sup>8</sup> Fälle einer Autoimmunhepatitis, einschließlich Fälle von Exazerbationen einer Autoimmunhepatitis, und Leberschädigung wurden während einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>9</sup> Hautausschlag beinhaltet erythematösen Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und juckenden Hautausschlag.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Erniedrigter Hämoglobinwert*

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit eines erniedrigten Hämoglobinwertes (Anämie) war unter 10 mg Ambrisentan höher.

In allen 12-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studien wurde bei den Patienten der Ambrisentan-Gruppe eine Abnahme der mittleren Hämoglobinkonzentration bereits ab Woche 4 beobachtet (Abnahme um 0,83 g/dL); in den darauffolgenden 8 Wochen stabilisierte sich die mittlere Differenz gegenüber dem Ausgangswert. Bei insgesamt 17 Patienten (6,5 %) der Ambrisentan-Gruppen fiel die Hämoglobinkonzentration um  $\geq 15$  % gegenüber dem Ausgangsbefund auf Werte unter der unteren Normgrenze.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen von PAH-Patienten mit Ambrisentan-Tagesdosen von mehr als 10 mg liegen nicht vor. Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Ambrisentan (das 5- bis 10fache der maximalen empfohlenen Dosis) Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und Fälle von verstopfter Nase auf.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnte eine Überdosis Ambrisentan potenziell zu einem Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ausgeprägten Hypotonie sind aktive Maßnahmen zur Stützung des Herz-Kreislauf-Systems erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX02

#### Wirkmechanismus

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäuren gehörender ERA mit Selektivität für den Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>-)Rezeptor. Endothelin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PAH.

- Ambrisentan ist ein potenter (K<sub>i</sub> 0,016 nM) und hochselektiver ET<sub>A</sub>-Antagonist (ca. 4000fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blockiert den ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Subtyp, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Dadurch wird die Endothelin-vermittelte Aktivierung von Second-Messenger-Systemen verhindert, die zur Vasokonstriktion und zur Proliferation der glatten Muskelzellen führen.
- Aufgrund der Selektivität von Ambrisentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor im Verhältnis zum ET<sub>B</sub>-Rezeptor ist zu erwarten, dass die durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelte Produktion der Vasodilatoren Stickoxid und Prostazyklin erhalten bleibt.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 2,5 mg und 5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Calciumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an IPAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung (CTD-PAH). Die Mehrzahl der Patienten wies Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4 %) oder III (55,0 %) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoiden) erhielten, waren ausgeschlossen. Hämodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-3-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung des 6MWD-Ergebnisses.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95 %-KI: 2,9 bis 58,3;  $p=0,008$ ) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95 %-KI: 29,6 bis 89,3;  $p<0,001$ ) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke 51,4 m (95 %-KI: 26,6 bis 76,2;  $p<0,001$ ).

Eine prä-spezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-3-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6MWD-Gehstrecke betrug 44,6 m (95 %-KI: 24,3 bis 64,9;  $p<0,001$ ) unter 5 mg und 52,5 m (95 %-KI: 28,8 bis 76,2;  $p<0,001$ ) unter 10 mg Ambrisentan.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo ( $p<0,001$ ); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80 % (95 %-KI: 47 bis 92 %). Der Endpunkt schloss folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert ( $3,41 \pm 6,96$ ) beobachtet als in der Placebogruppe ( $-0,20 \pm 8,14$ ;  $p=0,005$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI  $-1,1$  [95 %-KI:  $-1,8$  bis  $-0,4$ ;  $p=0,019$  für die kombinierte Verumgruppe]).

## Langzeitdaten

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES-E ( $n=383$ ) teilnehmen. Die kombinierte mittlere Exposition betrug etwa  $145 \pm 80$  Wochen und die maximale Exposition betrug etwa 295 Wochen. Die wichtigsten primären Endpunkte dieser Studie waren Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen, die mit der Langzeitexposition von Ambrisentan assoziiert waren, einschließlich Leberfunktionstests im Serum. Die Untersuchungsergebnisse zur Sicherheit, die bei langfristiger Exposition mit Ambrisentan in dieser Studie beobachtet wurden, waren generell konsistent mit denen, die in den placebokontrollierten Studien über 12 Wochen beobachtet wurden.

Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 93 % nach einem Jahr, 85 % nach zwei Jahren und 79 % nach drei Jahren.



In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50 % der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf  $> 3 \times \text{ULN}$  betrug in allen Phase-2- und Phase-3-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan. In der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES-E betrug das 2-Jahres-Risiko, Anstiege der Aminotransferase im Serum von  $> 3 \times \text{ULN}$  zu entwickeln, für Patienten, die mit Ambrisentan behandelt werden, 3,9 %.

#### Weitere klinische Informationen

In einer Phase-2-Studie (AMB220) wurde nach 12 Wochen bei Patienten mit PAH eine Besserung der hämodynamischen Parameter beobachtet (n=29). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zur Zunahme des mittleren Herzindex, zur Abnahme des mittleren Pulmonalarteriendrucks und zur Abnahme des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands.

Unter Ambrisentan-Therapie wurde von einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berichtet. In 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien betrug die mittlere Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung 3 mm Hg bzw. 4,2 mm Hg. Die mittlere Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen ARIES-E-Studie für bis zu 4 Jahre an.

Während einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan oder Sildenafil festgestellt, und die Kombination wurde gut vertragen. Die Zahl der Patienten, die im Rahmen der ARIES-E- und der AMB222-Studie gleichzeitig Ambrisentan und Sildenafil erhielten, betrug 22 (5,7 %) bzw. 17 (47 %). Weitere Sicherheitsprobleme wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt.

#### Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Tadalafil

Eine multizentrische, doppel-blinde, ereignisgesteuerte *Outcome Studie* der Phase III (AMB112565/AMBITION) mit aktivem Komparator wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der initialen Kombination von Ambrisentan und Tadalafil versus der Monotherapie von entweder Ambrisentan oder Tadalafil alleine bei 500 unbehandelten Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1, zu untersuchen. Keiner der Patienten erhielt Placebo alleine. Die primäre Analyse bezog sich auf die Kombinationsgruppe versus den gepoolten Monotherapiegruppen. Supportive Vergleiche der Kombinationsgruppe versus den individuellen Monotherapiegruppen wurden ebenfalls durchgeführt. Patienten mit signifikanter Anämie, Flüssigkeitsretention oder seltenen retinalen Erkrankungen wurden gemäß den Prüfkriterien ausgeschlossen. Patienten mit ALT- und AST-Werten von  $> 2 \times \text{ULN}$  bei Untersuchungsbeginn wurden ebenfalls ausgeschlossen.

96 % der Patienten waren bei Studienbeginn ohne jegliche vorherige PAH-spezifische Behandlung und der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zum Eintritt in die Studie betrug 22 Tage. Die Patienten starteten mit 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. Es fand eine Auftitration auf 40 mg Tadalafil nach 4 Wochen und auf 10 mg Ambrisentan nach 8 Wochen statt, es sei denn es traten Verträglichkeitsprobleme auf. Die mediane doppel-blinde Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie betrug mehr als 1,5 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens, das definiert war als:

- Tod, oder
- Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH,
- Fortschreiten der Krankheit,
- nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit-Ansprechen.

Das mittlere Alter aller Patienten betrug 54 Jahre (*SD* 15; Spanne 18-75 Jahre). 31 % der Patienten waren zu Untersuchungsbeginn in der WHO-Funktionsklasse II und 69 % der Patienten waren in der Funktionsklasse III. Idiopathische oder hereditäre PAH waren die häufigste Ätiologie in der Studienpopulation (56 %), gefolgt von PAH aufgrund von Bindegewebserkrankungen (37 %), PAH assoziiert mit Arzneimitteln und Toxinen (3 %), PAH aufgrund angeborener, korrigierter, einfacher Herzfehler (2 %) und HIV (2 %). Patienten mit WHO-Funktionsklasse II und III hatten einen mittleren Ausgangswert 6MWD von 353 Metern.

### Outcome Endpunkte

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie resultierte in einer 50%igen Risikoreduktion (*Hazard Ratio* [HR] 0,502; 95 % KI: 0,348 bis 0,724;  $p=0,0002$ ) des zusammengesetzten Endpunktes klinisches Therapieversagen bis zur abschließenden Untersuchungsbewertung im Vergleich zur gepoolten Monotherapiegruppe [Abbildung 1 und Tabelle 1]. Der Behandlungseffekt war getrieben von einer 63%igen Reduktion von Hospitalisierungen mit der Kombinationstherapie, wurde frühzeitig erzielt und war nachhaltig. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie hinsichtlich des primären Endpunktes war konsistent im Vergleich zur individuellen Monotherapie und über die Subgruppen Alter, ethnische Herkunft, geographische Region, Ätiologie (IPAH / HPAH und PAH-CTD). Der Effekt war signifikant für Patienten der beiden Funktionsklassen II und III.

Abbildung 1

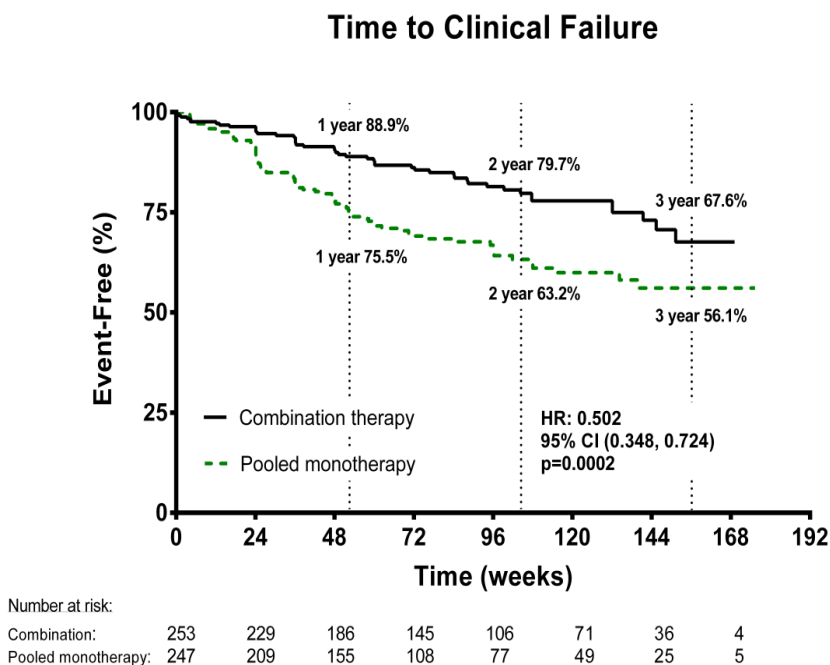


Tabelle 1

	<b>Ambrisentan + Tadalafil (N=253)</b>	<b>Monotherapie gepooled (N=247)</b>	<b>Ambrisentan Monotherapie (N=126)</b>	<b>Tadalafil Monotherapie (N=121)</b>
<b>Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)</b>				
Klinisches Therapieversagen, Anzahl (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-Wert, Log-rank Test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponente als erstes Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)</b>				
Tod (gesamt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Fortschreiten der Krankheit	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit-Ansprechen	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
<b>Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH (Adjudiziert)</b>				
Erste Hospitalisierung, Anzahl (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-Wert, Log-rank Test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte wurden getestet:

Tabelle 2

Sekundäre Endpunkte (Änderung vom Ausgangswert bis Woche 24)	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	<b>Monotherapie gepooled</b>	Unterschied und Konfidenz- intervall	p-Wert
NT-proBNP (% Reduktion)	- 67,2	- 50,4	% Unterschied - 33,8; 95 % KI: - 44,8; - 20,7	p<0,0001
% Personen, die ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen nach 24 Wochen erreichen	39	29	Odds Ratio 1,56; 95 % KI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (Meter, mittlere Änderung)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % KI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale Fibrose

Es wurde eine Studie an 492 Patienten (Ambrisentan N=329, Placebo N=163) mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) durchgeführt, von denen 11 % eine sekundäre pulmonale Hypertonie (WHO Gruppe 3) hatten. Diese Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte (ARTEMIS-IPF-Studie). Neunzig Ereignisse (27 %) einer Progression der IPF (einschließlich stationärer Behandlung infolge respiratorischer

Probleme) oder Tod wurden in der Ambrisentan-Gruppe beobachtet, verglichen mit 28 Ereignissen (17 %) in der Placebo-Gruppe. Ambrisentan ist daher kontraindiziert bei Patienten mit IPF, mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Ambrisentan wird beim Menschen rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) von Ambrisentan sowohl unter Nüchternbedingungen als auch bei Einnahme nach dem Essen in der Regel nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Im therapeutischen Bereich nehmen die  $C_{\max}$ -Werte und die Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) dosisproportional zu. Der Steady-State wird im Allgemeinen nach 4-tägiger wiederholter Einnahme erreicht.

In einer Studie zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, in deren Rahmen gesunde Probanden Ambrisentan auf nüchternen Magen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, ging  $C_{\max}$  um 12 % zurück, während die AUC unverändert blieb. Diese Abnahme der Spitzenkonzentration ist klinisch irrelevant. Ambrisentan kann also zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Verteilung

Ambrisentan wird stark an Plasmaproteine gebunden. *In vitro* lag der Protein-gebundene Anteil von Ambrisentan im Durchschnitt bei 98,8 % und war im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration. Ambrisentan wird hauptsächlich an Albumin (96,5 %) und zu einem geringeren Teil an saures Alpha<sub>1</sub>-Glykoprotein gebunden.

Eine Distribution von Ambrisentan in die roten Blutzellen findet nur in geringem Umfang statt; der mittlere Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,57 bei Männern und 0,61 bei Frauen.

### Biotransformation

Ambrisentan ist ein sulfonamidfreier (Propionsäure-) ERA.

Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme (UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S) zu einem Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert (13 %). Die Substanz unterliegt auch einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie - in geringerem Umfang - durch CYP3A5 und CYP2C19 zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan (21 %), welches weiter zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert wird (5 %). Die Bindungsaffinität von 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan für den Endothelin-Rezeptor ist beim Menschen 65-mal schwächer als die von Ambrisentan. Es ist daher nicht zu erwarten, dass 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan in den vorliegenden Plasmakonzentrationen (ca. 4 %, bezogen auf die Ausgangssubstanz Ambrisentan) zur pharmakologischen Aktivität von Ambrisentan beiträgt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Ambrisentan (300 µM) in einer weniger als 50%igen Hemmung von UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (bis zu 30 %) oder von Cytochrom-P450-Enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 (bis zu 25 %) resultierte. *In vitro* zeigt Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keinen hemmenden Effekt auf menschliche Transportsysteme einschließlich Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und NTCP. Außerdem induzierte Ambrisentan keine Expression von MRP2-, Pgp- oder BSEP-Proteinen in Rattenhepatozyten. Zusammengefasst weisen die *in-vitro*-Daten darauf hin, dass nicht zu erwarten ist, dass Ambrisentan bei klinisch relevanten Konzentrationen (Plasma  $C_{\max}$  bis zu 3,2 µM) einen Effekt auf UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder die Cytochrom-P450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 oder den Transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 oder NTCP hat.

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik einer Einmaldosis Warfarin (25 mg) wurden anhand der PT- und der INR-Werte bei 20 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keinerlei klinisch relevante Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Warfarin auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Sildenafil (20 mg dreimal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Ambrisentan und die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Sildenafil wurden bei 19 gesunden Probanden untersucht. Mit Ausnahme eines Anstiegs der maximalen Sildenafil-Konzentration ( $C_{max}$ ) um 13 % nach Verabreichung zusammen mit Ambrisentan waren keine weiteren Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil, N-Desmethyl-Sildenafil oder Ambrisentan festzustellen. Der leichte Anstieg des  $C_{max}$ -Wertes von Sildenafil wird als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Tadalafil und die Steady-State-Wirkungen von Tadalafil (40 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Ambrisentan wurden bei 23 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Tadalafil auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 10 mg Ambrisentan wurden bei 16 gesunden Probanden untersucht. Die Exposition gegenüber Ambrisentan, gemessen anhand der  $AUC_{(0-inf)}$ - und der  $C_{max}$ -Werte, nahm um 35 % bzw. 20 % zu. Diese Veränderung der Exposition ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant, so dass Ambrisentan zusammen mit Ketoconazol angewendet werden kann.

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) und die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Ambrisentan waren im Fall von wiederholten Dosen Cyclosporin A erhöht (um 48 % bzw. 121 %). Aufgrund dieser Veränderungen sollte die Dosis von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings hatten mehrfache Dosen von Ambrisentan keine klinisch relevante Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

Die Wirkungen von Einmal- und Mehrfachgaben von Rifampicin (600 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Nach initialen Dosen von Rifampicin wurde ein vorübergehender Anstieg der Ambrisentan  $AUC_{(0-\tau)}$  (121 % und 116 % nach der ersten bzw. zweiten Dosis von Rifampicin) beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch eine Rifampicin-vermittelte OATP-Inhibition. Allerdings führte die mehrfache Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 zu keiner klinisch relevanten Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (10 mg) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Digoxin wurden bei 15 gesunden Probanden untersucht. Mehrfache Gaben von Ambrisentan führten zu einem leichten Anstieg der  $AUC_{0-last}$  und der Talkonzentrationen von Digoxin sowie zu einer Zunahme des  $C_{max}$ -Wertes von Digoxin um 29 %. Die in Gegenwart wiederholter Ambrisentan-Dosen beobachtete Zunahme der Digoxin-Exposition wurde als klinisch nicht relevant betrachtet; eine Anpassung der Digoxin-Dosis ist somit nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 12-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums bestehend aus Ethinylestradiol (35 µg) und Norethisteron (1 mg) wurden bei gesunden, weiblichen Probanden untersucht. Die  $C_{\max}$ - und  $AUC_{(0-\infty)}$ -Werte waren für Ethinylestradiol leicht erniedrigt (8 % bzw. 4 %) und für Norethisteron leicht erhöht (13 % bzw. 14 %). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethisteron sind gering und eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

#### Elimination

Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden, nachdem sie in der Leber und/oder außerhalb von dieser verstoffwechselt wurden. Nach oraler Gabe werden ca. 22 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3 % in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

#### Besondere Patientengruppen

Wie die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit gesunden Probanden und PAH-Patienten belegen, wurde die Pharmakokinetik von Ambrisentan weder durch das Geschlecht noch durch das Alter signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Ambrisentan wird nicht in signifikantem Umfang durch die Nieren abgebaut oder ausgeschieden (renale Clearance). Einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zufolge erwies sich die Kreatinin-Clearance als statistisch signifikante Kovariable mit Einfluss auf die orale Clearance von Ambrisentan. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Größenordnung der Abnahme der oralen Clearance mäßig (20 bis 40 %); es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch von Bedeutung ist. Allerdings ist bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Ambrisentan wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte daher eine Zunahme der Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan erwartet werden. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde eine Verminderung der oralen Clearance in Abhängigkeit vom Anstieg des Bilirubinspiegels nachgewiesen. Die Größenordnung der Bilirubinwirkung ist jedoch mäßig (im Vergleich zum typischen Patienten mit einem Bilirubinwert von 0,6 mg/dl hat ein Patient mit einem erhöhten Bilirubinwert von 4,5 mg/dl eine um ca. 30 % reduzierte orale Ambrisentan-Clearance). Die Pharmakokinetik von Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) wurde nicht untersucht. Ambrisentan darf daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung der Substanzklasse könnte eine hohe Einmaldosis Ambrisentan (d. h. eine Überdosis) den arteriellen Blutdruck senken und möglicherweise eine Hypotonie sowie Symptome einer Vasodilatation hervorrufen.

Ambrisentan hat sich nicht als Inhibitor des Gallensäuretransports oder als Ursache einer manifesten Hepatotoxizität erwiesen.

Bei Nagetieren mit langfristiger Exposition gegenüber Konzentrationen, die unterhalb des therapeutischen Bereichs beim Menschen lagen, waren Entzündungen und Veränderungen des Nasenhöhlenepithels zu beobachten. Bei Hunden, denen chronisch so hohe Ambrisentan-Dosen

verabreicht wurden, dass die Exposition mehr als 20fach über der therapeutischen Exposition bei Patienten lag, traten leichte entzündliche Reaktionen auf.

In der Nasenhöhle von Ratten, die mit Ambrisentan behandelt wurden, war bei einer Exposition, die um das Dreifache über den klinischen AUC-Werten lag, eine Hyperplasie der knöchernen ethmoidalen Nasenmuscheln zu beobachten. Bei Mäusen oder Hunden wurde dagegen unter Ambrisentan keine Nasenknochenhyperplasie festgestellt. Wie die Erfahrung mit anderen Substanzen zeigt, ist die Hyperplasie der knöchernen Nasenmuscheln bei der Ratte eine bekannte Reaktion auf Nasenschleimhautentzündungen.

Bei der *in-vitro*-Prüfung von hochdosiertem Ambrisentan an Säugetierzellen war eine klastogene Wirkung zu beobachten. Bei Bakterien sowie in zwei *in-vivo*-Studien mit Nagetieren konnten keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Ambrisentan nachgewiesen werden.

In zweijährigen oralen Studien bei Ratten und Mäusen gab es keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential. Bei männlichen Ratten gab es lediglich bei der höchsten Dosierung einen geringen Anstieg an mamillären Fibroadenomen, einem gutartigen Tumor. Die systemische Exposition gegenüber Ambrisentan bei männlichen Ratten betrug in dieser Dosis (basierend auf der Steady-State-AUC) das 6fache der bei der klinischen Dosis von 10 mg/Tag erzielten systemischen Exposition.

In Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Ambrisentan an männliche Ratten und Mäuse wurde ohne Sicherheitsmarge eine Atrophie der Hodentubuli beobachtet, die gelegentlich mit Aspermie einherging. Die Hodenveränderungen bildeten sich in der behandlungsfreien Beobachtungsphase nicht vollständig zurück. Dagegen wurden bei Hunden in Studien mit einer Dauer von bis zu 39 Wochen und einer Exposition, die – gemessen anhand der AUC – um das 35fache über der beim Menschen lag, keine Hodenveränderungen nachgewiesen. Bei männlichen Ratten wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 300 mg/kg KG/Tag) Auswirkungen von Ambrisentan auf die Beweglichkeit der Spermien beobachtet. Eine geringfügige (< 10 %) Abnahme des Anteils an morphologisch normalen Spermien wurde bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG/Tag, aber nicht bei 100 mg/kg KG/Tag beobachtet (> das 9fache der klinischen Exposition von 10 mg/Tag beim Menschen). Die Auswirkung von Ambrisentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Ambrisentan hat sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen. Unter allen getesteten Dosen traten Fehlbildungen von Unterkiefer, Zunge und/oder Gaumen auf. Außerdem zeigte sich in der Studie mit Ratten eine erhöhte Inzidenz an Defekten des Septum interventriculare und/oder des Gefäßstamms, Fehlbildungen von Schilddrüse und Thymus, Ossifikation des Basisphenoidknochens sowie eine Lokalisation der Nabelschnurarterie auf der linken Seite der Harnblase statt auf der rechten Seite. Es besteht der Verdacht, dass Teratogenität zu den Klasseneffekten der ERAs gehört.

Die Verabreichung von Ambrisentan an Rattenweibchen von der Spätphase der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation führte zu unerwünschten Ereignissen in Form von Störungen des mütterlichen Verhaltens, verminderter Zahl überlebender Jungtiere und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen (mit der Feststellung kleiner Hoden bei der Autopsie) bei einer Exposition, die um das 3fache über der AUC bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen lag.

Bei jugendlichen Ratten, die während der postnatalen Tage 7 bis 26, 36 oder 62 einmal täglich Ambrisentan oral erhielten, trat eine Abnahme des Hirngewichtes (-3% bis -8%) ohne morphologische oder neurologische Veränderungen auf, nachdem Atemgeräusche, Apnoe und Hypoxie beobachtet wurden. Diese Wirkungen traten bei etwa 1,8- bis 7-facher Exposition - gemessen anhand der AUC - wie bei einer Exposition von 10 mg bei Kindern (im Alter von 9 bis 15 Jahren) auf. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses für die pädiatrische Population ist nicht vollständig verstanden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose

Mikrokristalline Cellulose (E460i)

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (E570)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talkum (E553b)

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC-Blisterpackungen

Packungen mit 30 Filmtabletten und Einzeldosisblisterpackungen mit 30x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint Priest

Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004



## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

Datum der letzten Verlängerung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Detaillierte Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> erhältlich.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Generics (UK) Limited,  
Potters Bar,  
Hertfordshire,  
EN6 1TL,  
Vereinigtes Königreich

oder

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

oder

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1  
2900 Komárom  
Ungarn

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird den Verteilungsplan mit den national zuständigen Behörden vor der Produkteinführung in jedem Gebiet abstimmen und sicherstellen, dass allen Patienten, die Ambrisentan Mylan einnehmen, das entsprechende Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt wurde.

- Patientenerinnerungskarte

Die Patientenerinnerungskarte muss folgende Hinweise enthalten

- Dass Ambrisentan Mylan bei Tieren teratogen ist
- Dass schwangere Frauen Ambrisentan Mylan nicht einnehmen dürfen
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden müssen
- Die Notwendigkeit monatlicher Schwangerschaftstests
- Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Leberfunktion, da Ambrisentan Mylan Leberschäden verursachen kann.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten

Ambrisentan

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ambrisentan.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

30x1 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten

Ambrisentan

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ambrisentan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

30x1 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten

Ambrisentan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan S.A.S.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten

Ambrisentan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mylan S.A.S.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**B.PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtabletten

#### Ambrisentan

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ambrisentan Mylan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ambrisentan Mylan beachten?
3. Wie ist Ambrisentan Mylan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ambrisentan Mylan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Ambrisentan Mylan und wofür wird es angewendet?

Ambrisentan Mylan enthält den Wirkstoff Ambrisentan. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Andere Antihypertonika“ (angewendet zur Behandlung von hohem Blutdruck) bezeichnet werden.

Es wird zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen angewendet. Bei der PAH ist der Blutdruck in den Blutgefäßen erhöht, durch die das Blut vom Herzen in die Lungen fließt (Pulmonalarterien). Bei Personen mit PAH verengen sich diese Arterien, so dass das Herz schwerer arbeiten muss, um das Blut hindurchzupumpen. Die Betroffenen leiden deshalb an Müdigkeit, Benommenheit und Atemnot.

Ambrisentan Mylan erweitert die Pulmonalarterien und erleichtert dadurch dem Herzen die Pumparbeit.

Der Blutdruck sinkt und die Symptome bessern sich.

Ambrisentan Mylan kann auch mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der PAH in Kombination angewendet werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ambrisentan Mylan beachten?

**Ambrisentan Mylan darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Ambrisentan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden können**, weil Sie keine sichere Methode zur Verhütung einer Schwangerschaft (Kontrazeption) anwenden. Bitte lesen Sie die Informationen unter „Schwangerschaft“.

- wenn Sie **stillen**. Lesen Sie die Informationen unter „Stillzeit“.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung haben**. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt; er wird entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.
- wenn Sie **Vernarbungen der Lunge** unbekannter Ursache haben (idiopathische pulmonale Fibrose).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie an Folgendem leiden.

- Leberprobleme
- Anämie (verminderte Zahl roter Blutzellen)
- Schwellungen der Hände, Knöchel oder Füße, die durch Flüssigkeit verursacht sind (*periphere Ödeme*)
- Lungenerkrankung, bei der die Venen in der Lunge blockiert sind (*pulmonale venookklusive Erkrankung*).

**Ihr Arzt wird entscheiden**, ob Ambrisentan Mylan für Sie geeignet ist.

Es werden regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen erforderlich sein

Vor Beginn der Behandlung mit Ambrisentan Mylan sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird Ihr Arzt Ihnen Blut abnehmen, um zu untersuchen:

- ob Sie eine Anämie haben
- ob Ihre Leber richtig arbeitet.

→ Es ist wichtig, dass diese Blutuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie Ambrisentan Mylan einnehmen.

Folgende Zeichen können darauf hinweisen, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Fieber
- Bauchschmerzen
- Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Zeichen bei sich bemerken:

→ **Informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

### **Kinder und Jugendliche**

Ambrisentan Mylan wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht bekannt ist.

### **Einnahme von Ambrisentan Mylan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis von Ambrisentan Mylan anpasst, wenn Sie beginnen Cyclosporin A einzunehmen (ein Arzneimittel, das nach einer Transplantation oder zur Behandlung von Psoriasis eingesetzt wird).

Wenn Sie Rifampicin einnehmen (ein Antibiotikum zur Behandlung schwerer Infektionen) wird Ihr Arzt Sie überwachen, wenn Sie Ambrisentan Mylan zum ersten Mal einnehmen.

Wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der PAH einnehmen (z. B. Iloprost, Epoprostenol, Sildenafil) kann es sein, dass Ihr Arzt Sie überwachen muss.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

### **Schwangerschaft**

Ambrisentan Mylan kann ein ungeborenes Kind schädigen, das vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wurde.

→ **Wenn Sie schwanger werden können, verwenden Sie eine sichere Methode der Schwangerschaftsverhütung** (Kontrazeption), solange Sie Ambrisentan Mylan einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

→ **Nehmen Sie Ambrisentan Mylan nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.**

→ **Wenn Sie** während der Behandlung mit Ambrisentan Mylan **schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf.**

**Bei Frauen, die schwanger werden können: Ihr Arzt wird Sie bitten, Schwangerschaftstests durchführen zu lassen**, bevor Sie mit der Einnahme von Ambrisentan Mylan beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan Mylan in die Muttermilch übergeht.

→ **Solange Sie Ambrisentan Mylan einnehmen, dürfen Sie nicht stillen.** Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

### **Fortpflanzungsfähigkeit**

Bei Männern, die mit Ambrisentan Mylan behandelt werden: Ambrisentan Mylan wird möglicherweise zu einer Abnahme Ihrer Spermienzahl führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie hierzu Fragen oder Bedenken haben.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ambrisentan Mylan kann Nebenwirkungen, wie z. B. niedrigen Blutdruck, Schwindel, Müdigkeit (siehe Abschnitt 4) hervorrufen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Die Symptome Ihrer Erkrankung können auch Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen herabsetzen.

→ **Fahren Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht wohl fühlen.**

**Ambrisentan Mylan Tabletten enthalten Lactose und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)**



Ambrisentan Mylan Tabletten enthalten geringe Mengen eines Zuckers, der als Lactose (Milchzucker) bezeichnet wird. Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten haben:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Ambrisentan Mylan Tabletten enthalten den Farbstoff Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann (siehe Abschnitt 4).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Ambrisentan Mylan einzunehmen?**

**Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wieviel Ambrisentan Mylan Sie einnehmen sollen**

Die übliche Dosis von Ambrisentan Mylan ist eine 5 mg-Tablette einmal täglich. Ihr Arzt kann die Dosis bei Ihnen auf 10 mg einmal täglich erhöhen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cyclosporin A sollten Sie nicht mehr als eine 5 mg-Tablette Ambrisentan Mylan einmal täglich einnehmen.

#### **Wie Ambrisentan Mylan einzunehmen ist**

Am besten nehmen Sie Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser. Teilen, zerstoßen oder kauen Sie die Tablette nicht. Sie können Ambrisentan Mylan mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Ambrisentan Mylan eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Hautrötungen, Schwindel, Übelkeit (Unwohlsein) oder niedriger Blutdruck, der zu Benommenheit führen kann, mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten:

→ **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Ambrisentan Mylan vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis Ambrisentan Mylan vergessen haben, nehmen Sie die Tablette einfach, sobald Sie daran denken. Danach setzen Sie die Einnahme wie gewohnt fort.

→ **Nehmen Sie nicht zwei Dosen auf einmal, um die vergessene Dosis nachzuholen.**

#### **Beenden Sie die Einnahme von Ambrisentan Mylan nicht ohne Anweisung Ihres Arztes**

Ambrisentan Mylan ist ein Arzneimittel, das Sie langfristig anwenden müssen, um Ihre PAH kontrollieren zu können.

→ **Beenden Sie die Einnahme von Ambrisentan Mylan nur, wenn Sie dies mit Ihrem Arzt vereinbart haben.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Gegebenheiten, auf die Sie und Ihr Arzt achten sollten:**

###### **Allergische Reaktionen**

Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen kann. Es kann sein, dass Sie einen Hautausschlag oder Juckreiz und Schwellungen bemerken (gewöhnlich sind Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen betroffen), die Ihnen das Atmen oder das Schlucken erschweren können.

###### **Schwellungen (Ödeme), insbesondere an Knöcheln und Füßen**

Dies ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung, die **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen kann.

###### **Herzschwäche**

Diese beruht darauf, dass das Herz nicht genug Blut auspumpt, was zu Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit und Schwellungen in den Knöcheln und Beinen führt. Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen kann.

###### **Anämie (verminderte Zahl roter Blutzellen)**

Dies ist eine Bluterkrankung, die zu Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit und allgemeinem Unwohlsein führen kann. Manchmal erforderte dies eine Bluttransfusion. Dies ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung, die **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen kann.

###### **Niedriger Blutdruck**

Dieser kann Benommenheit hervorrufen. Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen kann.

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken oder wenn diese plötzlich nach der Einnahme von Ambrisentan Mylan auftreten.

**Es ist wichtig, dass regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt werden**, um zu kontrollieren, ob die Zahl Ihrer roten Blutzellen normal ist und ob Ihre Leber richtig arbeitet. **Lesen Sie unbedingt auch die Informationen in Abschnitt 2** unter „Es werden regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen erforderlich sein“ und „Folgende Zeichen können darauf hinweisen, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet“.

###### **Andere Nebenwirkungen beinhalten**

###### **Sehr häufige Nebenwirkungen:**

- Kopfschmerzen
- Schwindel

- Palpitationen (rascher oder unregelmäßiger Herzschlag)
- Verschlechterung der Kurzatmigkeit kurz nach Beginn der Behandlung mit Ambrisentan Mylan
- Laufende oder verstopfte Nase, Schleimhautschwellungen oder Schmerzen in den Nasennebenhöhlen
- Übelkeit
- Durchfall
- Müdigkeit

**In Kombination mit Tadalafil (ein anderes PAH-Medikament)** zusätzlich zu oben Genanntem:

- Hautrötungen
- Erbrechen
- Brustschmerzen / Unbehagen

#### **Häufige Nebenwirkungen:**

- Verschwommenes Sehen oder andere Veränderungen des Sehens
- Ohnmacht
- Anormale Leberwerte im Bluttest
- Laufende Nase
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Brustschmerzen oder Unbehagen
- Hautrötungen
- Erbrechen
- Schwäche
- Nasenbluten
- Hautausschlag

#### **In Kombination mit Tadalafil**

Zusätzlich zu oben Genanntem, außer anormale Leberwerte im Bluttest:

- Klingeln in den Ohren (*Tinnitus*) nur bei Einnahme der Kombinationsbehandlung.

#### **Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen:**

- Leberschädigung
- Entzündung der Leber verursacht durch die körpereigene Abwehr (*Autoimmunhepatitis*).

#### **In Kombination mit Tadalafil**

- Plötzlicher Hörverlust.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Ambrisentan Mylan aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Ambrisentan Mylan enthält**

Der Wirkstoff ist Ambrisentan.

Jede Filmtablette enthält 5 mg oder 10 mg.

Die sonstigen Bestandteile sind Lactose, siehe Abschnitt 2, „Ambrisentan Mylan Tabletten enthalten Lactose“, mikrokristalline Cellulose (E460i), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (E570), Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum (E553b), Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), siehe Abschnitt 2, „Ambrisentan Mylan Tabletten enthalten Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)“, Indigocarmin (E132).

### **Wie Ambrisentan Mylan aussieht und Inhalt der Packung**

Ambrisentan Mylan 5 mg Filmtablette (Tablette) ist eine rosafarbene, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „M“ auf der einen und „AN“ auf der anderen Seite.

Ambrisentan Mylan 10 mg Filmtablette (Tablette) ist eine rosafarbene, kapselförmige Tablette mit der Prägung ‘M’ auf der einen und “AN1” auf der anderen Seite.

Ambrisentan Mylan ist als 5 mg- und 10 mg-Filmtabletten in Packungen mit 30 Tabletten und Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint Priest  
Frankreich

### **Hersteller**

Generics (UK) Limited, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

BGP Products ApS  
Tlf: + 45 28116932

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

BGP Products ApS  
Tel: + 45 28116932  
(Danmörk)

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB

Τηλ: + 357 99403969

Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{Monat JJJJ}>.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.