

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani.

Teadavaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab ligikaudu 26 mg laktoosi ja 10 mikrogrammi võlupunane AC alumiiniumlakki.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosa ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel „AN“, läbimõõduga ligikaudu 5,7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ambrisentan Mylan on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kaasa arvatud kombinatsioonravis (vt lõik 5.1). Efektiivsus on tõestatud idiopaatilise PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-i puhul.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama PAH-i ravis kogenud arst.

Annustamine

Ambrisentaani monoteeraapia

Ambrisentan Mylan'i tuleb manustada suu kaudu, alustades ravi annusega 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib lähtuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest suurendada 10 mg-ni ööpäevas.

Ambrisentaan kombinatsioonis tadalafiiliga

Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga tuleb Ambrisentan Mylan'i annust tiitrida 10 mg-ni üks kord ööpäevas.

Uuringus AMBITION said patsiendid esimese 8 nädala jooksul 5 mg ambrisentaani ööpäevas, enne kui annust suurendati taluvusest lähtuvalt 10 mg-ni (vt lõik 5.1). Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga alustati ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga. Sõltuvalt taluvusest suurendati tadalafiili annust 4 nädala möödudes 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8 nädala möödudes 10 mg-ni. Selle saavutas enam kui 90% patsientidest. Sõltuvalt taluvusest võidi annuseid ka vähendada.

Piiratud andmed näitavad, et ambrisentaani ravi järsk lõpetamine ei ole seotud PAH-i halvenemisega tagasilöögifenomenina.

Koos tsüklosporiin A-ga manustamisel peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientide erigrupid

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) isikutel on ambrisentaani kasutamiskogemus vähene. Nende patsientide puhul peab olema ettevaatlik ravi alustamisel ning eriti ambrisentaani annuse suurendamisel 10 mg-ni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani kasutamist uuritud. Kuna ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga, võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi ambrisentaaniga alustada patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus või maksa aminotransferaaside aktiivsuse kliiniliselt oluline suurenemine (üle 3 korra normivahemiku ülempiirist (>3xULN); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Ambrisentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad (noorloomadelt saadud andmed vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Tablett soovitatakse neelata tervelt ning ravimit võib manustada koos toiduga või ilma. Tabletti ei ole soovitatav poolitada, purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus (tsirroosiga või ilma) (vt lõik 4.2).

Maksaensüümide (aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT)) algväärtused >3xULN (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Idiopaatiline kopsufibroos (IKF) koos sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma (vt lõik 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ambrisentaani ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, et kindlaks teha riski/kasu suhet PAH-i WHO I funktsionaalse klassi korral.

Ambrisentaani efektiivsus monoterapiana ei ole kindlaks tehtud PAH-i WHO IV funktsionaalse klassi patsientidel. Kliinilise seisundi halvenemisel tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi korral soovitatavat ravi (nt epoprostenool).

Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga on seostatud maksafunktsiooni häireid. Ambrisentaani kasutamisel on täheldatud autoimmuunse hepatiidi juhtumeid (sh on võimalik olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemine), maksakahjustust ja raviga võimalikult seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu tuleb enne ambrisentaaniga ravi alustamist hinnata maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on ALAT ja/või ASAT algväärtused üle 3 korra kõrgemad normivahemiku ülempiirist ($>3 \times \text{ULN}$) (vt lõik 4.3).

Patsientidel on soovitatav jälgida maksakahjustuse nähtude ilmnemist ja igakuiselt määrata ALAT ja ASAT aktiivsust. Kui patsiendil tekib püsiv ebaselge põhjusega kliiniliselt oluline ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine või kui ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemisega kaasnevad maksakahjustuse sümptomid (nt ikterus), tuleb ravi ambrisentaaniga lõpetada.

Patsientidel, kellel puuduvad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või ikterus, võib pärast maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumist kaaluda ambrisentaaniga ravi taasalustamist. Soovitatav on nõu pidada maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga.

Hemoglobiinisisaldus

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA-d), sh ambrisentaani on seostatud hemoglobiini kontsentratsiooni ja hematokriti langusega. Enamik neist langustest avastati esimese 4 ravinädala jooksul ning seejärel hemoglobiinisisaldus üldjuhul stabiliseerus. Hemoglobiini kontsentratsiooni keskmine langus algväärtusega võrreldes (vahemikus 0,9...1,2 g/dl) püsis olulise III faasi kliinilise uuringu pikaajalises avatud jätku-uuringus kuni 4 aastat pärast ambrisentaanravi lõppu. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.8).

Kliiniliselt olulise aneemiaga patsientidel ei soovitata ambrisentaanravi alustada. Soovitatav on hemoglobiini ja/või hematokriti määramine ravi ajal ambrisentaaniga, näiteks 1 kuu ja 3 kuu möödudes ning seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele praktikale. Kui täheldatakse hemoglobiini või hematokriti kliiniliselt olulist langust ning muud põhjused on välistatud, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talalafiiliga suurenes aneemia esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 15%) võrreldes ambrisentaani ja talalafiili monoterapiaga puhul täheldatud aneemia esinemissagedusega (vastavalt 7% ja 11%).

Vedelikupeetus

ERAde (sh ambrisentaani) kasutamisel on täheldatud perifeersete tursete teket. Enamik ambrisentaani kliinilistes uuringutes täheldatud perifeerseid turseid olid kerge või keskmise raskusega, kuigi neid võib esineda suurema esinemissageduse ja raskusega ≥ 65 -aastastel patsientidel. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes kirjeldati perifeerseid turseid sagedamini 10 mg ambrisentaani kasutamisel (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on saadud teateid esimestel ravinädalatel ilmnenu vedelikupeetusest, mis mõnedel juhtudel on vajanud diureetikumi kasutamist või haiglaravi vedelikutasakaalu taastamiseks või dekompenseeritud südamepuudulikkuse raviks. Kui patsiendil on olemasolev vedeliku ülekoormus, tuleb see korrigeerida kliiniliselt sobival viisil enne ambrisentaaniga ravi alustamist.

Kui ambrisentaanravi ajal tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus koos sellega seotud kehakaalu suurenemisega või ilma, tuleb teha täiendavad uuringud põhjuse kindlaks tegemiseks (ambrisentaan või kaasuv südamepuudulikkus) ning hinnata võimalikku vajadust spetsiifilise ravi või ambrisentaanravi lõpetamise järele. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga suurenes perifeerset tursete esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 45%) võrreldes ambrisentaani ja tadalafiili monoterapia puhul täheldatud perifeerset tursete esinemissagedusega (vastavalt 38% ja 28%). Perifeerset tursete esinemus oli suurim esimesel kuul pärast ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Ravi Ambrisentan Mylan'iga tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasedustumisvastast meetodit. Kahtluse korral, millist rasedustumisvastast meetodit vastavale patsiendile soovitada, tuleb kaaluda konsulteerimist günekoloogiga. Ravi ajal ambrisentaaniga soovatakse teha igakuine rasedustest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Pulmonaalne venooklusiiivne haigus

Veresooni laiendavate ravimite, näiteks ERAde kasutamisel pulmonaalse venooklusiiivse haigusega patsientidel on kirjeldatud kopsuturse juhtusid. Seega, kui PAH patsiendil tekib ravi ajal ambrisentaaniga äge kopsuturse, tuleb arvestada pulmonaalse venooklusiiivse haiguse võimalusega.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb hoolega jälgida, kui alustatakse ravi rifampitsiiniga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Abiained

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad asovärvainet võlupunane AC alumiiniumlakk (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro ja *in vivo* mittekliinilistes uuringutes ei inhibeerinud ega indutseerinud ambrisentaan kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ravimite metabolismi I või II faasis toimivaid ensüüme, mis näitab, et ambrisentaan ei muuda tõenäoliselt nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite profiili.

Ambrisentaani võimalikku CYP3A4 aktiivsust indutseerivat toimet uuriti tervetel vabatahtlikel, mille tulemused näitasid ambrisentaani indutseeriva toime puudumist CYP3A4 isoensüümile.

Tsüklosporiin A

Ambrisentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamine püsikontsentratsiooni faasis viis ambrisentaani ekspositsiooni 2-kordse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. See võib olla tingitud ambrisentaani farmakokineetikas osalevate transportsüsteemide ja metaboolsete ensüümide inhibeerimisest tsüklosporiin A poolt. Seetõttu peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Ambrisentaani korduvatel annustel puudus toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Rifampitsiin

Rifampitsiini (orgaanilise anioontransporter-polüpeptiidi [OATP] inhibiitor, CYP3A ja 2C19 tugev indutseerija ning P-glükoproteiini ja uridiindifosoglükuronosültransferaaside [UGTd] indutseerija) samaaegset manustamist seostatakse ambrisentaani ekspositsiooni mööduva (ligikaudu 2-kordse) suurenemisega pärast esialgsete annuste manustamist tervetele vabatahtlikele. Samas puudus 8. päevaks rifampitsiini korduvate annuste manustamisel kliiniliselt oluline toime ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteraasi inhibiitorid

Ambrisentaani ja fosfodiesteraasi inhibiitori, kas sildenafili või tadalafiili (mõlemad CYP3A4 substraadid), koosmanustamine tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud oluliselt fosfodiesteraasi inhibiitori või ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Muud suunatud PAH ravimid

Kontrolliga kliinilistes uuringutes PAH haigetel ei ole spetsiifiliselt uuritud ambrisentaani efektiivsust ja ohutust teiste PAH ravimite (nt prostanoidide ja lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite) samaaegsel manustamisel (vt lõik 5.1). Teadaolevate biotransformatsiooni andmete põhjal ei ole oodata spetsiifilisi koostoimeid lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite või prostanoididega (vt lõik 5.2), kuid spetsiifilisi ravimi koostoimeuuringuid nende toimeainetega ei ole läbi viidud. Seetõttu peab koosmanustamisel olema ettevaatlik.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus ei mõjutanud 10 mg ambrisentaani korduv manustamine üks kord ööpäevas oluliselt kombineeritud suukaudsetes kontratseptiivides sisalduvate etüüülöstradioli ja noretindrooni ühekordse annuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Selle farmakokineetika uuringu põhjal ei tohiks ambrisentaan oluliselt mõjutada östrogeeni või progestoogi sisaldavate kontratseptiivide ekspositsiooni.

Varfariin

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus ei mõjutanud ambrisentaan varfariini püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetikat ja hüübimisvastast toimet (vt lõik 5.2). Varfariinil puudus samuti kliiniliselt oluline toime ambrisentaani farmakokineetikale. Lisaks ei olnud ambrisentaanil patsientidele manustatuna üldist toimet varfariini tüüpi antikoagulandi nädalaannusele, protrombiinajale (PT) või rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele (INR).

Ketokonasool

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) korduv manustamine ei viinud ambrisentaani ekspositsiooni kliiniliselt olulise suurenemiseni (vt lõik 5.2).

Ambrisentaani toime ksenobiootilistele transporteritele

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei oma ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas P-glükoproteiin (Pgp), rinnanäärmevähi resistentsuse proteiin (BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pump (BSEP), orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP1B1 ja OATP1B3) ja naatriumsõltuv taurokolaadi kotransporterpolüpeptiid (NTCP).

Ambrisentaan on Pgp poolt vahendatud väljavoolu substraat.

In vitro uuringud roti hepatotsüütidega näitasid ka seda, et ambrisentaan ei indutseerinud Pgp, BSEP ega MRP2 valgu ekspressiooni.

Ambrisentaani manustamine püsikontsentratsiooni faasis tervetele vabatahtlikele ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju digoksiini (Pgp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tohib alustada ravi ambrisentaaniga ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Ravi ajal ambrisentaaniga soovitatakse teha igakuine rasedustest.

Rasedus

Ambrisentaan on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Loomkatsed on näidanud, et ambrisentaan on teratogeenne. Inimestel vastav kogemus puudub.

Ambrisentaaniga ravi saavaid naisi tuleb teavitada lootekahjustuse ohust ja raseduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas ambrisentaan eritub inimese rinnapiima. Ambrisentaani eritumist loomade piima ei ole uuritud. Seetõttu on imetamine ambrisentaani kasutataval patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

ERAd (sh ambrisentaani) pikaajalise manustamisega on seostatud seemnetorukeste atroofia teket isastel loomadel (vt lõik 5.3). Kuigi selgeid tõendeid ambrisentaani pikaajalisest manustamisest tulenevast kahjustavast toimest sperma kogusele ei ole, leiti ARIES-E uuringus, et ambrisentaani pikaajalist manustamist seostati spermatogeneesi markerite muutustega. Veel täheldati plasma inhibiin-B kontsentratsiooni langust ning FSH kontsentratsiooni tõusu. Toime meeste viljakusele on teadmata, kuid spermatogeneesi halvenemist ei saa välistada. Kliinilistes uuringutes ei olnud ambrisentaani pikaajaline manustamine seotud plasma testosteroonisisalduse muutusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ambrisentaan mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja ambrisentaani kõrvaltoimete profiili (nt hüpotensioon, pearinglus, asteenia, väsimus) (vt lõik 4.8). Enne autojuhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid olema teadlikud sellest, kuidas ambrisentaan võib neile mõjuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ambrisentaani ohutust ravimi kasutamisel monoterapiiana ja/või kombinatsioonravis on hinnatud enam kui 1200 PAH haige osalusega kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud 12-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Allpool on toodud ka pikemaajalistest platseebokontrollita uuringutest (ARIES-E ja AMBITION (kombinatsioon talalafiiliga)) saadud andmed. Ambrisentaani pikaajalise ravi ja/või talalafiiliga kombineeritud ravi puhul ei tuvastatud eelnevalt teadmata kõrvaltoimeid. Pikemaajalistes (keskmise

jälgimisperiood 79 nädalat) kontrollita uuringutes oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes uuringutes täheldatuga. Välja on toodud ka rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus saadud andmed.

Ambrisentaani puhul kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid perifeersed tursed, vedelikupeetus ja peavalu (sh peavalu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen). Lühiajalistes kliinilistes uuringutes oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ambrisentaani suurema annuse (10 mg) kasutamisel ning perifeersed tursed olid enam väljendunud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kehtib esinemissageduse kategooria ambrisentaani suurema annuse kohta. Esinemissageduse kategooriate määramisel ei arvestata muid tegureid, sh uuringute erinevat kestust, eelnevalt olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi näidata kõrvaltoimete esinemissagedust kliinilises tavapraktikas. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Ambrisentaan (ARIES-C ja turuletulekujärgselt)	Ambrisentaan (AMBITION ja ARIES-E)	Kombinatsioon tadalafiiliga (AMBITION)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aneemia (hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus)	Sage ¹	Väga sage	Väga sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödem, lööve, kihelus)	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Peavalu (sh valu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen)	Väga sage ²	Väga sage	Väga sage
Pearinglus	Sage ³	Väga sage	Väga sage
<i>Silma kahjustused</i>			
Ähmane nägemine, nägemishäired	Teadmata ⁴	Sage	Sage
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
Tinnitus	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud	Sage
Järsku tekkiv kuulmislangus	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>			
Südamepuudulikkus	Sage ⁵	Sage	Sage
Südamepekslemine	Sage	Väga sage	Väga sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Hüpotensioon	Sage ³	Sage	Sage
Õhetus	Sage	Sage	Väga sage
Minestus	Aeg-ajalt ³	Sage	Sage

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
Ninaverejooks	Sage ³	Sage	Sage
Hingeldus	Sage ^{3,6}	Väga sage	Väga sage
Ülemiste hingamisteede (nt nina, ninakõrvalkoobaste) kinnisus, sinusiit, nasofarüingiit, riniit	Sage ⁷		
Nasofarüingiit		Väga sage	Väga sage
Sinusiit, riniit		Sage	Sage
Ninakinnisus		Väga sage	Väga sage
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	Sage ³		
Iiveldus		Väga sage	Väga sage
Oksendamine		Sage	Väga sage
Kõhulahtisus		Väga sage	Väga sage
Kõhuvalu	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Maksakahjustus (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt ^{3,8}	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
Autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt ^{3,8}	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Sage ³	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Lööve	Ei ole teatatud	Sage ⁹	Sage ⁹
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Perifeersed tursed, vedelikupeetus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Valu/ebamugavustunne rindkeres	Sage	Sage	Väga sage
Asteenia	Sage ³	Sage	Sage
Väsimus	Sage ³	Väga sage	Väga sage

¹ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Peavalu esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel.

³ Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus ja esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kogemustel.

⁴ Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus.

⁵ Enamus kirjeldatud südamepuudulikkuse juhtudest olid seotud vedelikupeetusega. Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus, esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmete statistilisel modelleerimisel.

⁶ Vahtelt pärast ambrisentaanravi alustamist on kirjeldatud ebaselge etioloogiaga hingelduse süvenemise juhtusid.

⁷ Ninakinnisuse esinemissagedus oli ambrisentaanravi ajal annusega seotud.

⁸ Ambrisentaanravi ajal on teatatud autoimmuunse hepatiidi esinemisest, sh olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemisest ja maksakahjustuse tekkest.

⁹ Lööve hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, papuloosset löövet ja kihelevat löövet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemoglobiinisisalduse vähenemine

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.4). Hemoglobiinisisalduse vähenemise (aneemia) esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel. 12-nädalastes platseebokontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes vähenes ambrisentaani saanud patsientidel keskmine hemoglobiinisisaldus, mis avastati juba 4. nädalal (langus 0,83 g/dl); keskmised muutused algväärtusest stabiliseerusid järgneva 8 nädala jooksul. Kokku 17 patsiendil (6,5%) ambrisentaanravi rühmades tekkis hemoglobiinisisalduse vähenemine $\geq 15\%$ algväärtusest ning allapoole normivahemiku alumist piiri.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub ambrisentaani 10 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamise kogemus PAH haigetel. Tervetel vabatahtlikel seostati 50 mg ja 100 mg ühekordseid annuseid (5...10 korda suuremad maksimaalsest soovitatavast annusest) peavalu, õhetuse, pearingluse, iivelduse ja ninakinnisuse tekkega.

Toimemehhanismi tõttu võib ambrisentaani üleannustamine viia hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 5.3). Väljendunud hüpotensiooni korral võib vajalikuks osutuda aktiivne südame-veresoonekonda toetav ravi. Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KX02

Toimemehhanism

Ambrisentaan on suukaudselt toimiv propioonhappe klassi ERA, mis on selektiivne endoteliin A (ET_A) retseptori suhtes. Endoteliinil on tähtis roll PAH-i patofüsioloogias.

Ambrisentaan on tugevatoimeline (Ki 0,016 nM) ja väga selektiivne ET_A antagonist (ligikaudu 4000 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes).

Ambrisentaan blokeerib ET_A retseptorite alatüübi, mis paikneb peamiselt veresoonte silelihasrakkudel ja südamelihaskududel. See hoiab ära teiste signaalsüsteemide endoteliini poolt vahendatud aktivatsiooni, mis põhjustab vasokonstriksiooni ja silelihasrakkude proliferatsiooni.

Ambrisentaani selektiivsus ET_A retseptori suhtes üle ET_B retseptori peaks säilitama ET_B retseptorite poolt vahendatud vasodilataatorite lämmastikoksiidi ja prostatsükliini produktsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselist platseebokontrollitud III faasi kesket uuringut (ARIES-1 ja 2). Uuringus ARIES-1 osales 201 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 5 mg ja 10 mg annuseid platseeboga. Uuringus ARIES-2 osales 192 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 2,5 mg ja 5 mg annuseid platseeboga. Mõlemas uuringus lisati ambrisentaan patsientide baasravile, mis võis sisaldada kombineeritult digoksiini, antikoagulante, diureetikume, hapnikravi ja vasodilataatoreid (kaltsiumikanalite blokaatorid, AKE inhibiitorid). Uuringutesse kaasatud patsientidel

esines IPAH või sidekoehaigusega seotud PAH (PAH-CTD). Enamikel patsientidel esinesid WHO II (38,4%) või III funktsionaalse klassi (55,0%) sümptomid. Uuringutesse ei kaasatud olemasoleva maksahaigusega (tsirroos või kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) ja muud spetsiifilist PAH ravi (nt prostanoide) saavaid patsiente. Nendes uuringutes hemodünaamilisi näitajaid ei hinnatud.

III faasi uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks koormustaluvuse paranemine, mida hinnati muutuse järgi algväärtusest kuue minuti käimistesti (6MWD) põhjal 12 nädala möödudes. Mõlemas uuringus ilmnis ambrisentaaniga ravitud patsientidel käimistesti tulemuste oluline paranemine ambrisentaani mõlema annuse puhul.

Uuringutes ARIES 1 ja 2 oli 5 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal algväärtusega võrreldes vastavalt 30,6 m (95% CI: 2,9...58,3; $p=0,008$) ja 59,4 m (95% CI: 29,6...89,3; $p<0,001$). Uuringus ARIES-1 oli 10 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal 51,4 m (95% CI: 26,6...76,2; $p<0,001$).

Viidi läbi III faasi uuringute eelnevalt kindlaksmääratud kombineeritud analüüs (ARIES-C). 6MWD platseebo järgi kohandatud keskmine paranemine oli 44,6 m (95% CI: 24,3...64,9; $p<0,001$) 5 mg annuse ja 52,5 m (95% CI: 28,8...76,2; $p<0,001$) 10 mg annuse puhul.

Uuringus ARIES-2 pikenes ambrisentaani toimel (kombineeritud annuse rühm) oluliselt aeg PAH kliinilise halvenemiseni platseeboga võrreldes ($p<0,001$) ja riskisuhe vähenes 80% võrra (95% CI: 47...92%). Näitaja hõlmas: surm, kopsusiirdamine, hospitaliseerimine PAH tõttu, kodade septostoomia, teiste PAH ravimite lisamine ja varajase katkestamise kriteeriumid. Kombineeritud annuse rühmas täheldati SF-36 terviseküsimustiku füüsilise aktiivsuse skaalal näitajate statistiliselt olulist suurenemist ($3,41 \pm 6,96$) platseeboga võrreldes ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Ravi ambrisentaaniga viis Borgi düspnoe indeksi (BDI) statistiliselt olulise paranemiseni 12. nädalal (platseebo järgi kohandatud BDI -1,1 (95% CI: -1,8...-0,4; $p=0,019$; kombineeritud annuse rühm)).

Pikaajalised andmed

Uuringutesse ARIES-1 ja 2 kaasatud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise avatud jätku-uuringuga ARIES-E ($n=383$). Kombineeritud keskmine ekspositsioon oli ligikaudu 145 ± 80 nädalat ning maksimaalne ekspositsioon oli ligikaudu 295 nädalat. Selle uuringu peamised primaarsed tulemusnäitajad olid ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus, sh seerumi LFT. Selles uuringus ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooni korral täheldatud ohutusosalased leiud olid üldiselt vastavuses 12-nädalases platseebokontrolliga läbiviidud uuringus täheldatutega.

Ambrisentaani saanud isikutel (ambrisentaani kombineeritud annuse rühm) oli 1 aasta elulemuse tõenäosus 93% ja 2 aasta elulemuse tõenäosus 85% ning 3 aasta elulemuse tõenäosus 79%.

Avatud uuringus (AMB222) uuriti ambrisentaani kasutamist 36 patsiendil, et hinnata seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedust patsientidel, kes olid eelnevalt muu ERAGA ravi katkestanud aminotransferaaside kõrvalekallete tõttu. Keskmiselt 53 nädalat kestnud ambrisentaanravi jooksul ei täheldatud ühelgi uuringusse kaasatud patsiendil kinnitatud ALAT aktiivsuse tõusu seerumis $>3xULN$, mis vajanuks ravi püsivat lõpetamist. 50% patsientidest suurendati selle aja jooksul ambrisentaani annust 5 mg-lt 10 mg-ni.

Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise ($>3xULN$) kumulatiivne esinemissagedus kõigis II ja III faasi uuringutes (sh vastavad avatud jätku-uuringud) oli 17/483 keskmiselt 79,5 nädalat kestnud ravi vältel. See tähendab 2,3 juhtu ambrisentaanravi 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES-E oli 2 aasta risk seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemiseks $>3xULN$ ambrisentaaniga ravitud patsientidel 3,9%.

Muud kliinilised andmed

II faasi uuringus (AMB220) täheldati PAH haigetel 12 nädala möödudes (n=29) hemodünaamiliste näitajate paranemist. Ravi ambrisentaaniga viis keskmise südameindeksi suurenemise, kopsuarteri keskmise rõhu languse ja keskmise pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse vähenemiseni.

Ambrisentaanravi ajal on teatatud süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 12-nädalases platseebokontrollitud kliinilises uuringus oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus algväärtusest ravi lõpuks vastavalt 3 mmHg ja 4,2 mmHg. Süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus püsis pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES E kuni 4 aastat pärast ambrisentaanravi lõppu.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid ambrisentaani või sildenafili farmakokineetikale ning ravimite kombinatsioon oli hästi talutav. Patsientide arv, kes said uuringutes ARIES-E ja AMB222 samaaegselt ambrisentaani ja sildenafili, oli vastavalt 22 (5,7%) ja 17 (47%). Nendel patsientidel ei ole muid ohutusprobleeme täheldatud.

Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis talalafiiliga

Viidi läbi mitmekeskuseline topeltpime aktiivse võrdlusravimiga juhtumipõhine III faasi tulemusnäitajate uuring (AMB112565/AMBITION), et hinnata ambrisentaani ja talalafiili esialgse kombineerimise efektiivsust võrreldes ambrisentaani või talalafiili monoterapiaga 500-l varem ravi mittesaanud PAH haigel, kes randomiseeriti vastavalt vahekorras 2:1:1. Ükski patsient ei saanud ainult platseebot. Esmane analüüs oli kombinatsioonravi rühm vs. ühendatud monoterapia rühmad. Tehti ka kombinatsioonravi rühma ja üksikute monoterapia rühmade toetavad võrdlused. Vastavalt uurijate kriteeriumidele ei kaasatud uuringusse väljendunud aneemia, vedelikupeetuse või harvaesinevate silma võrkkesta haigustega patsiente. Uuringusse ei kaasatud ka patsientide ravieelsete ALAT ja ASAT väärtustega > 2xULN.

Enne uuringut ei olnud 96% patsientidest saanud ühtegi eelnevat PAH-spetsiifilist ravi ning diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahelise aja mediaan oli 22 päeva. Patsiendid alustasid ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg talalafiiliga ning talalafiili annust suurendati 4. nädalal 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8. nädalal 10 mg-ni, välja arvatud juhul, kui esinesid probleemid ravitaluvusega. Topeltpimeravi kestuse mediaan kombinatsioonravi puhul oli üle 1,5 aasta.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kliinilise ebaõnnestumise juhtumi esmakordse tekkimiseni, mis olid määratletud kui:

- surm või
- hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu,
- haiguse progresseerumine;
- mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus.

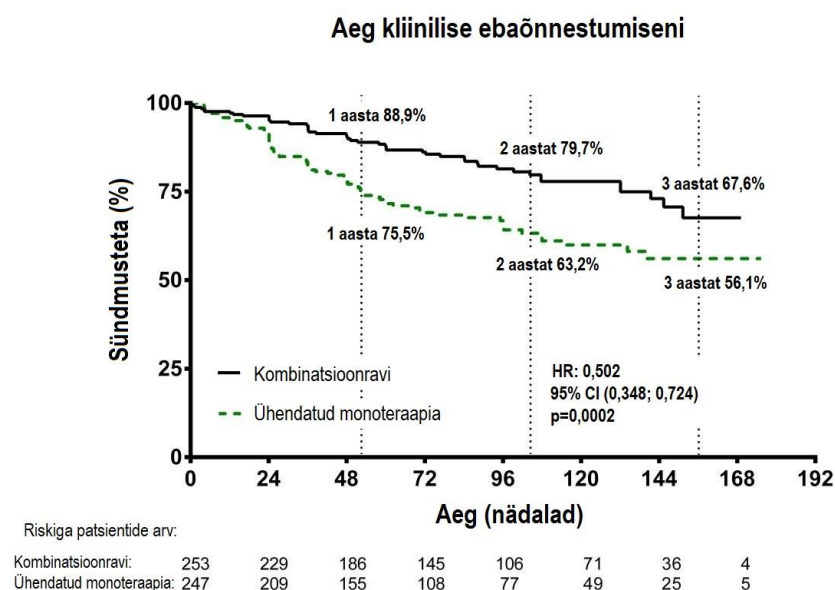
Kõikide patsientide keskmine vanus oli 54 aastat (SD 15; vahemik 18...75 aastat). Patsientide uuringueelne WHO funktsionaalne klass oli II (31%) või III (69%). Uuringupopulatsioonis oli etioloogia järgi kõige sagedasem idiopaatiline või pärilik PAH (56%), millele järgnesid sidekoehaigustest tingitud PAH (37%), ravimite ja toksiinidega (3%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega (2%) ja HIV-ga (2%) seotud PAH. WHO II ja III funktsionaalse klassi patsientidel oli keskmine uuringueelne 6MWD 353 meetrit.

Tulemusnäitajad

Kombinatsioonravi viis kombineeritud kliinilise ebaõnnestumise tulemusnäitaja riski 50% vähenemiseni (riski suhtarv [HR] 0,502, 95% CI: 0,348...0,724; p=0,0002) kuni viimase hindamise visiidini võrreldes ühendatud monoterapiaga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime tulenes hospitaliseerimiste 63% vähenemisest kombinatsioonravi puhul, ilmnes varakult ja oli püsiv. Kombinatsioonravi efektiivsus esmase tulemusnäitaja osas oli kooskõlas üksikute monoterapiatega võrreldes ning vanuse, etnilise kuuluvuse, geograafilise piirkonna ning etioloogia (IPAH/hPAH ja

PAH-CTD) alamrühmade lõikes. Toime oli märkimisväärne nii II kui III funktsionaalse klassi patsientidel.

Joonis 1



Tabel 1

	Ambrisentaan + tadalafiil (N=253)	Ühendatud monoteeraapia (N=247)	Ambrisentaani monoteeraapia (N=126)	Tadalafiili monoteeraapia (N=121)
Aeg esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumini (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Kliiniline ebaõnnestumine, arv (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumina (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Surm (kõik põhjused)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Haiguse progresseerumine	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Aeg esimese hospitaliseerimiseni PAH süvenemise tõttu (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Esimene hospitaliseerimine, arv (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,372	0,323	0,442
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	<0,0001	0,0124

Teisesed tulemusnäitajad

Testiti teiseid tulemusnäitajaid:

Tabel 2

Teisesed tulemusnäitajad (muutus ravieelsest 24. nädalani)	Ambrisentaan + tadalafiil	Ühendatud monoterapia	Erinevus ja usaldusvahemik	p-väärtus
NT-proBNP (% vähenemine)	-67,2	-50,4	% erinevus -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
24. nädalal rahuldava kliinilise ravivastuse saavutanud uuritavate %	39	29	Šansside suhe 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meetrid, mediaanmuutus)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopaatiline kopsufibroos

Läbi on viidud uuring, kus osales 492 idiopaatilise kopsufibroosiga (IKF) patsienti (ambrisentaan N=329, platseebo N=163), kellest 11%-l esines sekundaarne pulmonaalhüpertensioon (WHO 3. grupp), kuid see uuring lõpetati ennetähtaegselt, kui ilmnis, et esmast efektiivsuse tulemusnäitajat ei saavutata (ARTEMIS-IPF uuring). Ambrisentaani grupis täheldati üheksakümmet (27%) idiopaatilise kopsufibroosi progresseerumise (sh respiratoorsetel põhjustel hospitaliseerimised) või surma juhtu võrreldes 28 juhuga (17%) platseebogrupis. Seetõttu on ambrisentaan vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb idiopaatiline kopsufibroos koos sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma (vt lõik 4.3).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimorganismis imendub ambrisentaan kiiresti. Suukaudse manustamise järgselt saabub ambrisentaani maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) tüüpiliselt ligikaudu 1,5 tundi pärast ravimi manustamist nii täis kui tühja kõhuga. Terapeutilise annusevahemiku piires suurenevad C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) proportsionaalselt annusega. Püsikontsentratsioon saabub üldjuhul pärast 4 päeva kestnud korduvat annustamist.

Toidu mõju hindav uuring, mille käigus manustati tervetele vabatahtlikele ambrisentaani nii tühja kõhuga kui koos rasvarikka einega, näitas C_{max} vähenemist 12% võrra, samal ajal kui AUC ei muutunud. See maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine ei ole kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Ambrisentaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Ambrisentaani seonduvus plasmavalkudega *in vitro* oli keskmiselt 98,8% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,2...20 mikrogrammi/ml. Ambrisentaan seondub peamiselt albumiiniga (96,5%) ning vähemal määral alfa₁-happelise glükoproteiiniga.

Ambrisentaani jaotumine erütrotsüütidesse on vähene; keskmine vere:plasma suhe on 0,57 ja 0,61 vastavalt meestel ja naistel.

Biotransformatsioon

Ambrisentaan on mitte-sulfoonamiid (propioonhape) ERA.

Ambrisentaani glükuronidatsioon toimub mitme UGT isoensüümi (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) kaudu ning moodustub ambrisentaanglükuroniid (13%). Ambrisentaan läbib ka oksüdatiivse metabolismi peamiselt CYP3A4 ning vähemal määral CYP3A5 ja CYP2C19 vahendusel ning moodustub 4-hüdroksümetüülambrisentaan (21%), mis glükuroniseerub edasi 4-hüdroksümetüülambrisentaani glükuroniidiks (5%). 4-hüdroksümetüülambrisentaani afiinsus inimese endoteliini retseptori suhtes on 65 korda väiksem kui ambrisentaanil. Seetõttu ei suurenda 4-hüdroksümetüülambrisentaan plasmas saavutatavate kontsentratsioonide puhul (ligikaudu 4% ambrisentaani suhtes) ambrisentaani farmakoloogilist toimet.

In vitro andmed näitavad, et ambrisentaan kontsentratsioonil 300 µM põhjustas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (kuni 30%) või tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (kuni 25%) vähem kui 50% inhibeerimise. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei omanud ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja Ntcp. Samuti ei indutseerinud ambrisentaan roti hepatotsüütides MRP2, Pgp ega BSEP valgu ekspressiooni. Seega näitavad *in vitro* andmed, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures (plasma C_{max} kuni 3,2 µM) ei või eeldada ambrisentaani toimet UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 suhtes ega tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 suhtes ega BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 või Ntcp poolt vahendatud transpordi suhtes.

20 tervel vabatahtlikul uuriti püsikontsentratsiooni faasis ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet varfariini ühekordse annuse (25 mg) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale, mida mõõdeti PT ja INR järgi. Ambrisentaanil ei olnud kliiniliselt olulist toimet varfariini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. Sarnaselt ei mõjutanud varfariini samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

19 tervel vabatahtlikul uuriti 7 päeva vältel manustatud sildenafili (20 mg kolm korda ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale ja 7 päeva vältel manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet sildenafili ühekordse annuse farmakokineetikale. Pärast ambrisentaani manustamisele järgnenud sildenafili C_{max} 13% suurenemise ei täheldatud muid sildenafili, N-desmetüülsildenafili ja ambrisentaani farmakokineetiliste näitajate muutusi. Sildenafili C_{max} vähest suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.5).

Korduvalt manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet talafafiili ühekordse annuse farmakokineetikale ja korduvalt manustatud talafafiili (40 mg üks kord ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale uuriti 23 tervel vabatahtlikul. Ambrisentaanil puudus kliiniliselt oluline toime talafafiili farmakokineetikale. Sarnaselt ei mõjutanud talafafiili samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

16 tervel vabatahtlikul uuriti ketokonasooli korduva manustamise (400 mg üks kord ööpäevas) mõju ambrisentaani ühekordse 10 mg annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani ekspositsioon, mõõdetuna $AUC_{(0-inf)}$ ja C_{max} järgi, suurenes vastavalt 35% ja 20%. See ekspositsiooni muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani manustada koos ketokonasooliga.

Tervetel vabatahtlikel hinnati tsüklosporiin A korduva manustamise (100...150 mg kaks korda ööpäevas) toimet ambrisentaani (5 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale ning ambrisentaani korduva manustamise (5 mg üks kord ööpäevas) toimet tsüklosporiin A (100...150 mg kaks korda ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Tsüklosporiin A korduvate annuste manustamisel suurenesid ambrisentaani C_{max} ja $AUC_{(0-t)}$ (vastavalt 48% ja 121%). Nende muutuste põhjal peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Samas puudus ambrisentaani korduvatel annustel kliiniliselt oluline toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Tervetel vabatahtlikel uuriti rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) ühekordse ja korduva manustamise toimet ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Pärast rifampitsiini esialgsete annuste manustamist täheldati ambrisentaani $AUC_{(0-t)}$ mööduvat suurenemist

(121% ja 116% vastavalt pärast rifampitsiini esimese ja teise annuse manustamist), eeldatavasti rifampitsiini poolt esile kutsutud OATP pärssimise tõttu. Samas puudus pärast rifampitsiini korduvate annuste manustamist 8. päevaks kliiniliselt oluline mõju ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

15 tervel vabatahtlikul uuriti ambrisentaani (10 mg) korduva manustamise mõju digoksiini ühekordse annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani korduvate annuste manustamine viis digoksiini $AUC_{0-\infty}$ ja minimaalse kontsentratsiooni vähese suurenemiseni ja digoksiini C_{max} suurenemiseni 29% võrra. Ambrisentaani korduvate annuste puhul täheldatud digoksiini ekspositsiooni suurenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks ning digoksiini annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Tervetel vabatahtlikel naistel uuriti 12 päeva jooksul manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet etinüülöstradioli (35 µg) ja noretindrooni (1 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordse annuse farmakokineetikale. C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenesid veidi etinüülöstradioli (vastavalt 8% ja 4%) ning suurenesid veidi noretindrooni puhul (vastavalt 13% ja 14%). Need etinüülöstradioli või noretindrooni ekspositsiooni muutused olid väikesed ning ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt olulised (vt lõik 4.5).

Eritumine

Ambrisentaan ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapiga pärast maksas ja/või väljaspool maksa toimunud metabolismi. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 22% manustatud annusest uriiniga, millest muutumatul kujul ambrisentaan moodustab 3,3%. Inimestel jääb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 13,6...16,5 tundi.

Patsientide erigrupid

Tervete vabatahtlike ja PAH haigete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal puudus vanusel või sool oluline mõju ambrisentaani farmakokineetikale (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Ambrisentaan ei metaboliseeru olulisel määral neerudes ega eritu neerude kaudu. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et kreatiini kliirens on statistiliselt oluline muutuja, mis mõjutab ambrisentaani oraalset kliirensit. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on oraalset kliirensi vähenemine mõõdukas (20...40%) ning seetõttu puudub sellel tõenäoliselt kliiniline tähtsus. Kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga ning seetõttu võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) suurenemist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et oraalne kliirens vähenes bilirubiinisalduse suurenemise tagajärjel. Kuid bilirubiini toime on mõõdukas (võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle bilirubiinisaldus on 0,6 mg/dl, on suurenenud bilirubiinisaldusega (4,5 mg/dl) patsiendil ligikaudu 30% väiksem ambrisentaani oraalne kliirens). Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada raske maksakahjustuse või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega ($>3xULN$) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimrühmale iseloomuliku esmase farmakoloogilise toime tõttu võib ambrisentaani suur ühekordne annus (st üleannustamine) alandada arteriaalset rõhku ning põhjustada hüpotensiooni ja vasodilatatsiooniga seotud sümptomeid.

Ambrisentaan ei ole sapphapete transpordi inhibiitor ega põhjusta väljendunud maksakahjustust.

Ninaõõne epiteeli põletikku ja muutusi on täheldatud närilistel pärast pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste juures, mis on madalamad inimestel saavutatavast terapeutilisest tasemest. Koortel täheldati ambrisentaani suurte annuste pikaajalise manustamise järgselt (ekspositsioon üle 20 korra suurem kui patsientidel) vähest põletikulist reaktsiooni.

Ninaluu hüperplaasiat on täheldatud rottidel, kellel saavutatud ambrisentaani ekspositsiooni väärtused olid 3 korda suuremad kliinilisest AUC-st. Ninaluu hüperplaasiat ei ole täheldatud ambrisentaaniga ravitud hiirtel või koortel. Teiste ravimite kasutamiskogemuse põhjal on rottidel täheldatud ninaluu hüperplaasia teadaolev reaktsioon ninapõletikule.

Ambrisentaan oli klastogeenne, kui seda testiti suurtes kontsentratsioonides imetajarakkudes *in vitro*. Bakterites ja kahes *in vivo* näriliste uuringus ei leitud tõendeid ambrisentaani mutageensusest või genotoksilisest toimest.

2-aastase kestusega suukaudse manustamise uuringutes rottidel ja hiirtel ei esinenud kartsinogeenset potentsiaali. Isastel rottidel täheldati vaid kergelt piimanäärme fibroadenoomi, healoomulise kasvaja, esiemissageduse tõusu ainult kõige suuremate annuste manustamisel. Ambrisentaani selle annuse (põhineb tasakaaluseisundi AUC-l) süsteemne ekspositsioon isastel rottidel oli 6-kordne võrreldes sellega, mis saavutatakse 10 mg/päevas kliinilise annuse manustamisega.

Seemnetorukeste atroofiat, mis oli mõnikord seotud aspermiaga, täheldati suukaudsete korduvate annuste toksilisuse ja fertiilsuse uuringutes isastel rottidel ja hiirtel ilma ohutuse piirväärtusteta. Muutused munandites ei olnud uuringute ravivabadel perioodidel täielikult taanduvad. Samas ei täheldatud munandite muutusi kuni 39-nädalase kestusega uuringutes koortel, kus ravimi ekspositsioon oli AUC põhjal 35 korda suurem kui inimestel. Isastel rottidel ei avaldanud ambrisentaan kõikides testitud annustes (kuni 300 mg/kg/päevas) toimet spermatosoidide liikuvusele. Annuses 300 mg/kg/päevas täheldati kergelt morfoloogiliselt normaalsete spermatosoidide arvu langust (< 10 %), kuid seda ei leitud annuses 100 mg/kg/päevas (mis ületab >9 korda kliiniliselt kasutatava annuse 10 mg/päevas). Ambrisentaani toime meeste viljakusele on teadmata.

Rottidel ja küülikutel on ambrisentaan olnud teratogeenne. Kõigi uuritud annuste puhul täheldati alalõualuu, keele ja/või suulae muutusi. Lisaks täheldati rottidel tehtud uuringus vatsakese vaheseina defekte, suurte veresoonte defekte, kilpnäärme ja tüümuse arenguhäireid, basisfenoidluu luustumise esinemissageduse suurenemist ja nabaarteri sagedasemat paiknemist kusepõiest vasakul pool parema poole asemel. Teratogeensus on ERAde kahtlustatav klassiefekt.

Ambrisentaani manustamine emastele rottidele tiinuse lõpust kuni imetamise lõpuni põhjustas muutusi emaslooma käitumises, poegade elulemuse lühenemist ja järglaste reproduktiivsushäireid (lahangul täheldati väikeseid munandeid) ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 3 korda suuremad kui AUC maksimaalse inimesele soovitatava annuse kasutamisel.

Noortel rottidel, kellele manustati ambrisentaani suukaudselt üks kord ööpäevas 7. postnataalsest päevast kuni 26., 36. või 62. postnataalse päevani, ilmnes aju kaalu vähenemine (-3% kuni -8%) ilma morfoloogiliste või neurokäitumuslike muutusteta pärast hingamiskahinate, apnoe ja hüpoksia teket. Need toimed tekkisid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid AUC põhjal ligikaudu 1,8...7 korda suuremad väärtustest, mida täheldati lastel (vanuses 9...15 aastat) pärast 10 mg manustamist. Selle leiu kliiniline tähtsus lastele ei ole täielikult teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat (E570)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk (E553b)

Võlupunane AC alumiiniumlakk (E129)

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC blistrid.

Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja ühikannuselised blistrid, milles on 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab ligikaudu 52 mg laktoosi ja 20 mikrogrammi võlupunane AC alumiiniumlakki.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosa kapslikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel küljel on „AN1“, pikkusega ligikaudu 9,9 mm ja laiusega ligikaudu 4,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ambrisentan Mylan on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kaasa arvatud kombinatsioonravis (vt lõik 5.1). Efektiivsus on tõestatud idiopaatilise PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-i puhul.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama PAH-i ravis kogenud arst.

Annustamine

Ambrisentaani monoteeraapia

Ambrisentan Mylan'i tuleb manustada suu kaudu, alustades ravi annusega 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib lähtuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest suurendada 10 mg-ni ööpäevas.

Ambrisentaan kombinatsioonis tadalafiiliga

Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga tuleb Ambrisentan Mylan'i annust tiitrida 10 mg-ni üks kord ööpäevas.

Uuringus AMBITION said patsiendid esimese 8 nädala jooksul 5 mg ambrisentaani ööpäevas, enne kui annust suurendati taluvusest lähtuvalt 10 mg-ni (vt lõik 5.1). Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga alustati ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga. Sõltuvalt taluvusest suurendati tadalafiili annust 4 nädala möödudes 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8 nädala möödudes 10 mg-ni. Selle saavutas enam kui 90% patsientidest. Sõltuvalt taluvusest võidi annuseid ka vähendada.

Piiratud andmed näitavad, et ambrisentaani ravi järsk lõpetamine ei ole seotud PAH-i halvenemisega tagasilöögifenomenina.

Koos tsüklosporiin A-ga manustamisel peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientide erigrupid

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) isikutel on ambrisentaani kasutamiskogemus vähene. Nende patsientide puhul peab olema ettevaatlik ravi alustamisel ning eriti ambrisentaani annuse suurendamisel 10 mg-ni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani kasutamist uuritud. Kuna ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga, võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi ambrisentaaniga alustada patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus või maksa aminotransferaaside aktiivsuse kliiniliselt oluline suurenemine (üle 3 korra normivahemiku ülempiirist (>3xULN); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Ambrisentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad (noorloomadelt saadud andmed vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Tablett soovitatakse neelata tervelt ning ravimit võib manustada koos toiduga või ilma. Tabletti ei ole soovitatav poolitada, purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus (tsirroosiga või ilma) (vt lõik 4.2).

Maksaensüümide (aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT)) algväärtused >3xULN (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Idiopaatiline kopsufibroos (IKF) koos sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma (vt lõik 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ambrisentaani ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, et kindlaks teha riski/kasu suhet PAH-i WHO I funktsionaalse klassi korral.

Ambrisentaani efektiivsus monoterapiana ei ole kindlaks tehtud PAH-i WHO IV funktsionaalse klassi patsientidel. Kliinilise seisundi halvenemisel tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi korral soovitatavat ravi (nt epoprostenool).

Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga on seostatud maksafunktsiooni häireid. Ambrisentaani kasutamisel on täheldatud autoimmuunse hepatiidi juhtumeid (sh on võimalik olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemine), maksakahjustust ja raviga võimalikult seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu tuleb enne ambrisentaaniga ravi alustamist hinnata maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on ALAT ja/või ASAT algväärtused üle 3 korra kõrgemad normivahemiku ülempiirist ($>3 \times \text{ULN}$) (vt lõik 4.3).

Patsientidel on soovitatav jälgida maksakahjustuse nähtude ilmnemist ja igakuiselt määrata ALAT ja ASAT aktiivsust. Kui patsiendil tekib püsiv ebaselge põhjusega kliiniliselt oluline ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine või kui ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemisega kaasnevad maksakahjustuse sümptomid (nt ikterus), tuleb ravi ambrisentaaniga lõpetada.

Patsientidel, kellel puuduvad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või ikterus, võib pärast maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumist kaaluda ambrisentaaniga ravi taasalustamist. Soovitatav on nõu pidada maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga.

Hemoglobiinisisaldus

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA-d), sh ambrisentaani on seostatud hemoglobiini kontsentratsiooni ja hematokriti langusega. Enamik neist langustest avastati esimese 4 ravinädala jooksul ning seejärel hemoglobiinisisaldus üldjuhul stabiliseerus. Hemoglobiini kontsentratsiooni keskmine langus algväärtusega võrreldes (vahemikus 0,9...1,2 g/dl) püsis olulise III faasi kliinilise uuringu pikaajalises avatud jätku-uuringus kuni 4 aastat pärast ambrisentaanravi lõppu. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.8).

Kliiniliselt olulise aneemiaga patsientidel ei soovitata ambrisentaanravi alustada. Soovitatav on hemoglobiini ja/või hematokriti määramine ravi ajal ambrisentaaniga, näiteks 1 kuu ja 3 kuu möödudes ning seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele praktikale. Kui täheldatakse hemoglobiini või hematokriti kliiniliselt olulist langust ning muud põhjused on välistatud, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talalafiiliga suurenes aneemia esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 15%) võrreldes ambrisentaani ja talalafiili monoterapiaga puhul täheldatud aneemia esinemissagedusega (vastavalt 7% ja 11%).

Vedelikupeetus

ERAde (sh ambrisentaani) kasutamisel on täheldatud perifeersete tursete teket. Enamik ambrisentaani kliinilistes uuringutes täheldatud perifeerseid turseid olid kerge või keskmise raskusega, kuigi neid võib esineda suurema esinemissageduse ja raskusega ≥ 65 -aastastel patsientidel. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes kirjeldati perifeerseid turseid sagedamini 10 mg ambrisentaani kasutamisel (vt lõik 4.8).

Turuletulekujärgselt on saadud teateid esimestel ravinädalatel ilmnenu vedelikupeetusest, mis mõnedel juhtudel on vajanud diureetikumi kasutamist või haiglaravi vedelikutasakaalu taastamiseks või dekompenseeritud südamepuudulikkuse raviks. Kui patsiendil on olemasolev vedeliku ülekoormus, tuleb see korrigeerida kliiniliselt sobival viisil enne ambrisentaaniga ravi alustamist.

Kui ambrisentaanravi ajal tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus koos sellega seotud kehakaalu suurenemisega või ilma, tuleb teha täiendavad uuringud põhjuse kindlaks tegemiseks (ambrisentaan või kaasuv südamepuudulikkus) ning hinnata võimalikku vajadust spetsiifilise ravi või ambrisentaanravi lõpetamise järele. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talalafiiliga suurenes perifeerset tursete esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 45%) võrreldes ambrisentaani ja talalafiili monoteraapia puhul täheldatud perifeerset tursete esinemissagedusega (vastavalt 38% ja 28%). Perifeerset tursete esinemus oli suurim esimesel kuul pärast ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Ravi Ambrisentan Mylan'iga tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Kahtluse korral, millist rasestumisvastast meetodit vastavale patsiendile soovitada, tuleb kaaluda konsulteerimist günekoloogiga. Ravi ajal ambrisentaaniga soovatakse teha igakuine rasedustest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Pulmonaalne venooklusiiivne haigus

Veresooni laiendavate ravimite, näiteks ERAde kasutamisel pulmonaalse venooklusiiivse haigusega patsientidel on kirjeldatud kopsuturse juhtusid. Seega, kui PAH patsiendil tekib ravi ajal ambrisentaaniga äge kopsuturse, tuleb arvestada pulmonaalse venooklusiiivse haiguse võimalusega.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb hoolega jälgida, kui alustatakse ravi rifampitsiiniga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Abiained

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad asovärvainet võlupunane AC alumiiniumlakk (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro ja *in vivo* mittekliinilistes uuringutes ei inhibeerinud ega indutseerinud ambrisentaan kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ravimite metabolismi I või II faasis toimivaid ensüüme, mis näitab, et ambrisentaan ei muuda tõenäoliselt nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite profiili.

Ambrisentaani võimalikku CYP3A4 aktiivsust indutseerivat toimet uuriti tervetel vabatahtlikel, mille tulemused näitasid ambrisentaani indutseeriva toime puudumist CYP3A4 isoensüümile.

Tsüklosporiin A

Ambrisentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamine püsikontsentratsiooni faasis viis ambrisentaani ekspositsiooni 2-kordse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. See võib olla tingitud ambrisentaani farmakokineetikas osalevate transportsüsteemide ja metaboolsete ensüümide inhibeerimisest tsüklosporiin A poolt. Seetõttu peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Ambrisentaani korduvatel annustel puudus toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Rifampitsiin

Rifampitsiini (orgaanilise anioontransporter-polüpeptiidi [OATP] inhibiitor, CYP3A ja 2C19 tugev indutseerija ning P-glükoproteiini ja uridiindifosoglükuronosültransferaaside [UGTd] indutseerija) samaaegset manustamist seostatakse ambrisentaani ekspositsiooni mööduva (ligikaudu 2-kordse) suurenemisega pärast esialgsete annuste manustamist tervetele vabatahtlikele. Samas puudus 8. päevaks rifampitsiini korduvate annuste manustamisel kliiniliselt oluline toime ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteraasi inhibiitorid

Ambrisentaani ja fosfodiesteraasi inhibiitori, kas sildenafili või tadalafiili (mõlemad CYP3A4 substraadid), koosmanustamine tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud oluliselt fosfodiesteraasi inhibiitori või ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Muud suunatud PAH ravimid

Kontrolliga kliinilistes uuringutes PAH haigetel ei ole spetsiifiliselt uuritud ambrisentaani efektiivsust ja ohutust teiste PAH ravimite (nt prostanoidide ja lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite) samaaegsel manustamisel (vt lõik 5.1). Teadaolevate biotransformatsiooni andmete põhjal ei ole oodata spetsiifilisi koostoimeid lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite või prostanoididega (vt lõik 5.2), kuid spetsiifilisi ravimi koostoimeuuringuid nende toimeainetega ei ole läbi viidud. Seetõttu peab koosmanustamisel olema ettevaatlik.

Suukaudsed kontratseptiivid

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus ei mõjutanud 10 mg ambrisentaani korduv manustamine üks kord ööpäevas oluliselt kombineeritud suukaudsetes kontratseptiivides sisalduvate etüüülöstradioli ja noretindrooni ühekordse annuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Selle farmakokineetika uuringu põhjal ei tohiks ambrisentaan oluliselt mõjutada östrogeeni või progestoogi sisaldavate kontratseptiivide ekspositsiooni.

Varfariin

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus ei mõjutanud ambrisentaan varfariini püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetikat ja hüübimisvastast toimet (vt lõik 5.2). Varfariinil puudus samuti kliiniliselt oluline toime ambrisentaani farmakokineetikale. Lisaks ei olnud ambrisentaanil patsientidele manustatuna üldist toimet varfariini tüüpi antikoagulandi nädalaannusele, protrombiinajale (PT) või rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele (INR).

Ketokonasool

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) korduv manustamine ei viinud ambrisentaani ekspositsiooni kliiniliselt olulise suurenemiseni (vt lõik 5.2).

Ambrisentaani toime ksenobiootilistele transporteritele

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei oma ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas P-glükoproteiin (Pgp), rinnanäärmevähi resistentsuse proteiin (BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pump (BSEP), orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP1B1 ja OATP1B3) ja naatriumsõltuv taurokolaadi kotransporterpolüpeptiid (NTCP).

Ambrisentaan on Pgp poolt vahendatud väljavoolu substraat.

In vitro uuringud roti hepatotsüütidega näitasid ka seda, et ambrisentaan ei indutseerinud Pgp, BSEP ega MRP2 valgu ekspressiooni.

Ambrisentaani manustamine püsikontsentratsiooni faasis tervetele vabatahtlikele ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju digoksiini (Pgp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tohib alustada ravi ambrisentaaniga ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasedustumisvastast meetodit. Ravi ajal ambrisentaaniga soovitatakse teha igakuine rasedustest.

Rasedus

Ambrisentaan on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Loomkatsed on näidanud, et ambrisentaan on teratogeenne. Inimestel vastav kogemus puudub.

Ambrisentaaniga ravi saavaid naisi tuleb teavitada lootekahjustuse ohust ja raseduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas ambrisentaan eritub inimese rinnapiima. Ambrisentaani eritumist loomade piima ei ole uuritud. Seetõttu on imetamine ambrisentaani kasutataval patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

ERAd (sh ambrisentaani) pikaajalise manustamisega on seostatud seemnetorukeste atroofia teket isastel loomadel (vt lõik 5.3). Kuigi selgeid tõendeid ambrisentaani pikaajalisest manustamisest tulenevast kahjustavast toimest sperma kogusele ei ole, leiti ARIES-E uuringus, et ambrisentaani pikaajalist manustamist seostati spermatogeneesi markerite muutustega. Veel täheldati plasma inhibiin-B kontsentratsiooni langust ning FSH kontsentratsiooni tõusu. Toime meeste viljakusele on teadmata, kuid spermatogeneesi halvenemist ei saa välistada. Kliinilistes uuringutes ei olnud ambrisentaani pikaajaline manustamine seotud plasma testosteroonisisalduse muutusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ambrisentaan mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja ambrisentaani kõrvaltoimete profiili (nt hüpotensioon, pearinglus, asteenia, väsimus) (vt lõik 4.8). Enne autojuhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid olema teadlikud sellest, kuidas ambrisentaan võib neile mõjuda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ambrisentaani ohutust ravimi kasutamisel monoterapiiana ja/või kombinatsioonravis on hinnatud enam kui 1200 PAH haige osalusega kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud 12-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Allpool on toodud ka pikemaajalistest platseebokontrollita uuringutest (ARIES-E ja AMBITION (kombinatsioon talalafiiliga)) saadud andmed. Ambrisentaani pikaajalise ravi ja/või talalafiiliga kombineeritud ravi puhul ei tuvastatud eelnevalt teadmata kõrvaltoimeid. Pikemaajalistes (keskmise

jälgimisperiood 79 nädalat) kontrollita uuringutes oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes uuringutes täheldatuga. Välja on toodud ka rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus saadud andmed.

Ambrisentaani puhul kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid perifeersed tursed, vedelikupeetus ja peavalu (sh peavalu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen). Lühiajalistes kliinilistes uuringutes oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ambrisentaani suurema annuse (10 mg) kasutamisel ning perifeersed tursed olid enam väljendunud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kehtib esinemissageduse kategooria ambrisentaani suurema annuse kohta. Esinemissageduse kategooriate määramisel ei arvestata muid tegureid, sh uuringute erinevat kestust, eelnevalt olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi näidata kõrvaltoimete esinemissagedust kliinilises tavapraktikas. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Ambrisentaan (ARIES-C ja turuletulekujärgselt)	Ambrisentaan (AMBITION ja ARIES-E)	Kombinatsioon tadalafiiliga (AMBITION)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aneemia (hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus)	Sage ¹	Väga sage	Väga sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödem, lööve, kihelus)	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Peavalu (sh valu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen)	Väga sage ²	Väga sage	Väga sage
Pearinglus	Sage ³	Väga sage	Väga sage
<i>Silma kahjustused</i>			
Ähmane nägemine, nägemishäired	Teadmata ⁴	Sage	Sage
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
Tinnitus	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud	Sage
Järsku tekkiv kuulmislangus	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>			
Südamepuudulikkus	Sage ⁵	Sage	Sage
Südamepekslemine	Sage	Väga sage	Väga sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Hüpotensioon	Sage ³	Sage	Sage
Õhetus	Sage	Sage	Väga sage
Minestus	Aeg-ajalt ³	Sage	Sage

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumini häired</i>			
Ninaverejooks	Sage ³	Sage	Sage
Hingeldus	Sage ^{3,6}	Väga sage	Väga sage
Ülemiste hingamisteede (nt nina, ninakõrvalkoobaste) kinnisus, sinusiit, nasofarüingiit, riniit	Sage ⁷		
Nasofarüingiit		Väga sage	Väga sage
Sinusiit, riniit		Sage	Sage
Ninakinnisus		Väga sage	Väga sage
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	Sage ³		
Iiveldus		Väga sage	Väga sage
Oksendamine		Sage	Väga sage
Kõhulahtisus		Väga sage	Väga sage
Kõhuvalu	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Maksakahjustus (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt ^{3,8}	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
Autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt ^{3,8}	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Sage ³	Ei ole teatatud	Ei ole teatatud
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Lööve	Ei ole teatatud	Sage ⁹	Sage ⁹
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Perifeersed tursed, vedelikupeetus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Valu/ebamugavustunne rindkeres	Sage	Sage	Väga sage
Asteenia	Sage ³	Sage	Sage
Väsimus	Sage ³	Väga sage	Väga sage

¹ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Peavalu esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel.

³ Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelvalve käigus ja esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kogemustel.

⁴ Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelvalve käigus.

⁵ Enamus kirjeldatud südamepuudulikkuse juhtudest olid seotud vedelikupeetusega. Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelvalve käigus, esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmete statistilisel modelleerimisel.

⁶ Vahetult pärast ambrisentaanravi alustamist on kirjeldatud ebaselge etioloogiaga hingelduse süvenemise juhtusid.

⁷ Ninakinnisuse esinemissagedus oli ambrisentaanravi ajal annusega seotud.

⁸ Ambrisentaanravi ajal on teatatud autoimmuunse hepatiidi esinemisest, sh olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemisest ja maksakahjustuse tekkest.

⁹ Lööve hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, papuloosset löövet ja kihelevat löövet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemoglobiinisalduse vähenemine

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.4). Hemoglobiinisalduse vähenemise (aneemia) esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel. 12-nädalastes platseebokontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes vähenes ambrisentaani saanud patsientidel keskmine hemoglobiinisaldus, mis avastati juba 4. nädalal (langus 0,83 g/dl); keskmised muutused algväärtusest stabiliseerusid järgneva 8 nädala jooksul. Kokku 17 patsiendil (6,5%) ambrisentaanravi rühmades tekkis hemoglobiinisalduse vähenemine $\geq 15\%$ algväärtusest ning allapoole normivahemiku alumist piiri.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub ambrisentaani 10 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamise kogemus PAH haigetel. Tervetel vabatahtlikel seostati 50 mg ja 100 mg ühekordseid annuseid (5...10 korda suuremad maksimaalsest soovitatavast annusest) peavalu, õhetuse, pearingluse, iivelduse ja ninakinnisuse tekkega.

Toimemehhanismi tõttu võib ambrisentaani üleannustamine viia hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 5.3). Väljendunud hüpotensiooni korral võib vajalikuks osutuda aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi. Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KX02

Toimemehhanism

Ambrisentaan on suukaudselt toimiv propioonhappe klassi ERA, mis on selektiivne endoteliin A (ET_A) retseptori suhtes. Endoteliinil on tähtis roll PAH-i patofüsioloogias.

Ambrisentaan on tugevatoimeline (Ki 0,016 nM) ja väga selektiivne ET_A antagonist (ligikaudu 4000 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes).

Ambrisentaan blokeerib ET_A retseptorite alatüübi, mis paikneb peamiselt veresoonte silelihasrakkudel ja südamelihaskududel. See hoiab ära teiste signaalsüsteemide endoteliini poolt vahendatud aktivatsiooni, mis põhjustab vasokonstriksiooni ja silelihasrakkude proliferatsiooni.

Ambrisentaani selektiivsus ET_A retseptori suhtes üle ET_B retseptori peaks säilitama ET_B retseptorite poolt vahendatud vasodilataatorite lämmastikoksiidi ja prostatsükliini produktsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselise platseebokontrollitud III faasi kesket uuringut (ARIES-1 ja 2). Uuringus ARIES-1 osales 201 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 5 mg ja 10 mg annuseid platseeboga. Uuringus ARIES-2 osales 192 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 2,5 mg ja 5 mg annuseid platseeboga. Mõlemas uuringus lisati ambrisentaan patsientide baasravile, mis võis sisaldada kombineeritult digoksiini, antikoagulante, diureetikume, hapnikravi ja vasodilataatoreid (kaltsiumikanalite blokaatorid, AKE inhibiitorid). Uuringutesse kaasatud patsientidel

esines IPAH või sidekoehaigusega seotud PAH (PAH-CTD). Enamikel patsientidel esinesid WHO II (38,4%) või III funktsionaalse klassi (55,0%) sümptomid. Uuringutesse ei kaasatud olemasoleva maksahaigusega (tsirroos või kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) ja muud spetsiifilist PAH ravi (nt prostanoide) saavaid patsiente. Nendes uuringutes hemodünaamilisi näitajaid ei hinnatud.

III faasi uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks koormustaluvuse paranemine, mida hinnati muutuse järgi algväärtusest kuue minuti käimistesti (6MWD) põhjal 12 nädala möödudes. Mõlemas uuringus ilmnis ambrisentaaniga ravitud patsientidel käimistesti tulemuste oluline paranemine ambrisentaani mõlema annuse puhul.

Uuringutes ARIES 1 ja 2 oli 5 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal algväärtusega võrreldes vastavalt 30,6 m (95% CI: 2,9...58,3; $p=0,008$) ja 59,4 m (95% CI: 29,6...89,3; $p<0,001$). Uuringus ARIES-1 oli 10 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal 51,4 m (95% CI: 26,6...76,2; $p<0,001$).

Viidi läbi III faasi uuringute eelnevalt kindlaksmääratud kombineeritud analüüs (ARIES-C). 6MWD platseebo järgi kohandatud keskmine paranemine oli 44,6 m (95% CI: 24,3...64,9; $p<0,001$) 5 mg annuse ja 52,5 m (95% CI: 28,8...76,2; $p<0,001$) 10 mg annuse puhul.

Uuringus ARIES-2 pikenes ambrisentaani toimel (kombineeritud annuse rühm) oluliselt aeg PAH kliinilise halvenemiseni platseeboga võrreldes ($p<0,001$) ja riskisuhe vähenes 80% võrra (95% CI: 47...92%). Näitaja hõlmas: surm, kopsusiirdamine, hospitaliseerimine PAH tõttu, kodade septostoomia, teiste PAH ravimite lisamine ja varajase katkestamise kriteeriumid. Kombineeritud annuse rühmas täheldati SF-36 terviseküsimustiku füüsilise aktiivsuse skaalal näitajate statistiliselt olulist suurenemist ($3,41 \pm 6,96$) platseeboga võrreldes ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Ravi ambrisentaaniga viis Borgi düspnoe indeksi (BDI) statistiliselt olulise paranemiseni 12. nädalal (platseebo järgi kohandatud BDI -1,1 (95% CI: -1,8...-0,4; $p=0,019$; kombineeritud annuse rühm)).

Pikaajalised andmed

Uuringutesse ARIES-1 ja 2 kaasatud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise avatud jätku-uuringuga ARIES-E ($n=383$). Kombineeritud keskmine ekspositsioon oli ligikaudu 145 ± 80 nädalat ning maksimaalne ekspositsioon oli ligikaudu 295 nädalat. Selle uuringu peamised primaarsed tulemusnäitajad olid ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus, sh seerumi LFT. Selles uuringus ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooni korral täheldatud ohutusosalased leiud olid üldiselt vastavuses 12-nädalases platseebokontrolliga läbiviidud uuringus täheldatutega.

Ambrisentaani saanud isikutel (ambrisentaani kombineeritud annuse rühm) oli 1 aasta elulemuse tõenäosus 93% ja 2 aasta elulemuse tõenäosus 85% ning 3 aasta elulemuse tõenäosus 79%.

Avatud uuringus (AMB222) uuriti ambrisentaani kasutamist 36 patsiendil, et hinnata seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedust patsientidel, kes olid eelnevalt muu ERAGA ravi katkestanud aminotransferaaside kõrvalekallete tõttu. Keskmiselt 53 nädalat kestnud ambrisentaanravi jooksul ei täheldatud ühelgi uuringusse kaasatud patsiendil kinnitatud ALAT aktiivsuse tõusu seerumis $>3xULN$, mis vajanuks ravi püsivat lõpetamist. 50% patsientidest suurendati selle aja jooksul ambrisentaani annust 5 mg-lt 10 mg-ni.

Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise ($>3xULN$) kumulatiivne esinemissagedus kõigis II ja III faasi uuringutes (sh vastavad avatud jätku-uuringud) oli 17/483 keskmiselt 79,5 nädalat kestnud ravi vältel. See tähendab 2,3 juhtu ambrisentaanravi 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES-E oli 2 aasta risk seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemiseks $>3xULN$ ambrisentaaniga ravitud patsientidel 3,9%.

Muud kliinilised andmed

II faasi uuringus (AMB220) täheldati PAH haigetel 12 nädala möödudes (n=29) hemodünaamiliste näitajate paranemist. Ravi ambrisentaaniga viis keskmise südameindeksi suurenemise, kopsuarteri keskmise rõhu languse ja keskmise pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse vähenemiseni.

Ambrisentaanravi ajal on teatatud süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 12-nädalases platseebokontrollitud kliinilises uuringus oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus algväärtusest ravi lõpuks vastavalt 3 mmHg ja 4,2 mmHg. Süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus püsis pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES E kuni 4 aastat pärast ambrisentaanravi lõppu.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid ambrisentaani või sildenafili farmakokineetikale ning ravimite kombinatsioon oli hästi talutav. Patsientide arv, kes said uuringutes ARIES-E ja AMB222 samaaegselt ambrisentaani ja sildenafili, oli vastavalt 22 (5,7%) ja 17 (47%). Nendel patsientidel ei ole muid ohutusprobleeme täheldatud.

Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis talalafiiliga

Viidi läbi mitmekeskuseline topeltpime aktiivse võrdlusravimiga juhtumipõhine III faasi tulemusnäitajate uuring (AMB112565/AMBITION), et hinnata ambrisentaani ja talalafiili esialgse kombineerimise efektiivsust võrreldes ambrisentaani või talalafiili monoterapiaga 500-l varem ravi mittesaanud PAH haigel, kes randomiseeriti vastavalt vahekorras 2:1:1. Ükski patsient ei saanud ainult platseebot. Esmane analüüs oli kombinatsioonravi rühm vs. ühendatud monoterapia rühmad. Tehti ka kombinatsioonravi rühma ja üksikute monoterapia rühmade toetavad võrdlused. Vastavalt uurijate kriteeriumidele ei kaasatud uuringusse väljendunud aneemia, vedelikupeetuse või harvaesinevate silma võrkkesta haigustega patsiente. Uuringusse ei kaasatud ka patsientide ravieelsete ALAT ja ASAT väärtustega > 2xULN.

Enne uuringut ei olnud 96% patsientidest saanud ühtegi eelnevat PAH-spetsiifilist ravi ning diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahelise aja mediaan oli 22 päeva. Patsiendid alustasid ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg talalafiiliga ning talalafiili annust suurendati 4. nädalal 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8. nädalal 10 mg-ni, välja arvatud juhul, kui esinesid probleemid ravitaluvusega. Topeltpimeravi kestuse mediaan kombinatsioonravi puhul oli üle 1,5 aasta.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kliinilise ebaõnnestumise juhtumi esmakordse tekkimiseni, mis olid määratletud kui:

- surm või
- hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu,
- haiguse progresseerumine;
- mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus.

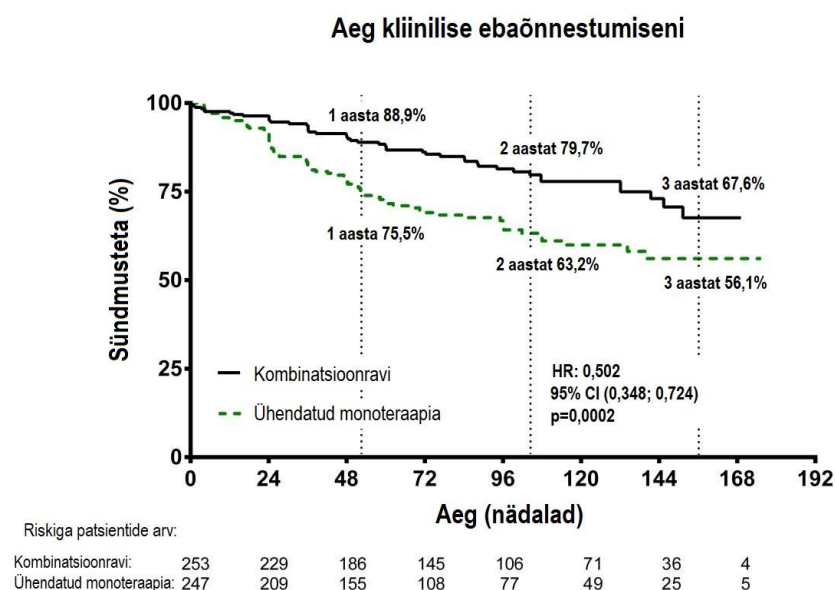
Kõikide patsientide keskmine vanus oli 54 aastat (SD 15; vahemik 18...75 aastat). Patsientide uuringueelne WHO funktsionaalne klass oli II (31%) või III (69%). Uuringupopulatsioonis oli etioloogia järgi kõige sagedasem idiopaatiline või pärilik PAH (56%), millele järgnesid sidekoehaigustest tingitud PAH (37%), ravimite ja toksiinidega (3%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega (2%) ja HIV-ga (2%) seotud PAH. WHO II ja III funktsionaalse klassi patsientidel oli keskmine uuringueelne 6MWD 353 meetrit.

Tulemusnäitajad

Kombinatsioonravi viis kombineeritud kliinilise ebaõnnestumise tulemusnäitaja riski 50% vähenemiseni (riski suhtarv [HR] 0,502, 95% CI: 0,348...0,724; p=0,0002) kuni viimase hindamise visiidini võrreldes ühendatud monoterapiaga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime tulenes hospitaliseerimiste 63% vähenemisest kombinatsioonravi puhul, ilmnes varakult ja oli püsiv. Kombinatsioonravi efektiivsus esmase tulemusnäitaja osas oli kooskõlas üksikute monoterapiatega võrreldes ning vanuse, etnilise kuuluvuse, geograafilise piirkonna ning etioloogia (IPAH/hPAH ja

PAH-CTD) alamrühmade lõikes. Toime oli märkimisväärne nii II kui III funktsionaalse klassi patsientidel.

Joonis 1



Tabel 1

	Ambrisentaan + tadalafiil (N=253)	Ühendatud monoteeraapia (N=247)	Ambrisentaani monoteeraapia (N=126)	Tadalafiili monoteeraapia (N=121)
Aeg esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumini (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Kliiniline ebaõnnestumine, arv (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumina (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Surm (kõik põhjused)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Haiguse progresseerumine	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Aeg esimese hospitaliseerimiseni PAH süvenemise tõttu (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Esimene hospitaliseerimine, arv (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,372	0,323	0,442
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	<0,0001	0,0124

Teisesed tulemusnäitajad

Testiti teiseid tulemusnäitajaid:

Tabel 2

Teisesed tulemusnäitajad (muutus ravigeelsest 24. nädalani)	Ambrisentaan + tadalafiil	Ühendatud monoterapia	Erinevus ja usaldusvahemik	p-väärtus
NT-proBNP (% vähenemine)	-67,2	-50,4	% erinevus -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
24. nädalal rahuldava kliinilise ravivastuse saavutanud uuritavate %	39	29	Šansside suhe 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meetrid, mediaanmuutus)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopaatiline kopsufibroos

Läbi on viidud uuring, kus osales 492 idiopaatilise kopsufibroosiga (IKF) patsienti (ambrisentaan N=329, platseebo N=163), kellest 11%-l esines sekundaarne pulmonaalhüpertensioon (WHO 3. grupp), kuid see uuring lõpetati ennetähtaegselt, kui ilmnis, et esmast efektiivsuse tulemusnäitajat ei saavutata (ARTEMIS-IPF uuring). Ambrisentaani grupis täheldati üheksakümnet (27%) idiopaatilise kopsufibroosi progresseerumise (sh respiratoorsetel põhjustel hospitaliseerimised) või surma juhtu võrreldes 28 juhuga (17%) platseebogrupis. Seetõttu on ambrisentaan vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb idiopaatiline kopsufibroos koos sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma (vt lõik 4.3).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimorganismis imendub ambrisentaan kiiresti. Suukaudse manustamise järgselt saabub ambrisentaani maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) tüüpiliselt ligikaudu 1,5 tundi pärast ravimi manustamist nii täis kui tühja kõhuga. Terapeutilise annusevahemiku piires suurenevad C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) proportsionaalselt annusega. Püsikontsentratsioon saabub üldjuhul pärast 4 päeva kestnud korduvat annustamist.

Toidu mõju hindav uuring, mille käigus manustati tervetele vabatahtlikele ambrisentaani nii tühja kõhuga kui koos rasvarikka einega, näitas C_{max} vähenemist 12% võrra, samal ajal kui AUC ei muutunud. See maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine ei ole kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Ambrisentaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Ambrisentaani seonduvus plasmavalkudega *in vitro* oli keskmiselt 98,8% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,2...20 mikrogrammi/ml. Ambrisentaan seondub peamiselt albumiiniga (96,5%) ning vähemal määral alfa₁-happelise glükoproteiiniga.

Ambrisentaani jaotumine erütrotsüütidesse on vähene; keskmine vere:plasma suhe on 0,57 ja 0,61 vastavalt meestel ja naistel.

Biotransformatsioon

Ambrisentaan on mitte-sulfoonamiid (propioonhape) ERA.

Ambrisentaani glükuronidatsioon toimub mitme UGT isoensüümi (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) kaudu ning moodustub ambrisentaanglükuroniid (13%). Ambrisentaan läbib ka oksüdatiivse metabolismi peamiselt CYP3A4 ning vähemal määral CYP3A5 ja CYP2C19 vahendusel ning moodustub 4-hüdroksümetüülambrisentaan (21%), mis glükuroniseerub edasi 4-hüdroksümetüülambrisentaani glükuroniidiks (5%). 4-hüdroksümetüülambrisentaani afiinsus inimese endoteliini retseptori suhtes on 65 korda väiksem kui ambrisentaanil. Seetõttu ei suurenda 4-hüdroksümetüülambrisentaan plasmas saavutatavate kontsentratsioonide puhul (ligikaudu 4% ambrisentaani suhtes) ambrisentaani farmakoloogilist toimet.

In vitro andmed näitavad, et ambrisentaan kontsentratsioonil 300 µM põhjustas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (kuni 30%) või tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (kuni 25%) vähem kui 50% inhibeerimise. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei omanud ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja NTCP. Samuti ei indutseerinud ambrisentaan roti hepatotsüütides MRP2, Pgp ega BSEP valgu ekspressiooni. Seega näitavad *in vitro* andmed, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures (plasma C_{max} kuni 3,2 µM) ei või eeldada ambrisentaani toimet UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 suhtes ega tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 suhtes ega BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 või NTCP poolt vahendatud transpordi suhtes.

20 tervel vabatahtlikul uuriti püsikontsentratsiooni faasis ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet varfariini ühekordse annuse (25 mg) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale, mida mõõdeti PT ja INR järgi. Ambrisentaanil ei olnud kliiniliselt olulist toimet varfariini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. Sarnaselt ei mõjutanud varfariini samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

19 tervel vabatahtlikul uuriti 7 päeva vältel manustatud sildenafili (20 mg kolm korda ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale ja 7 päeva vältel manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet sildenafili ühekordse annuse farmakokineetikale. Pärast ambrisentaani manustamisele järgnenud sildenafili C_{max} 13% suurenemise ei täheldatud muid sildenafili, N-desmetüülsildenafili ja ambrisentaani farmakokineetiliste näitajate muutusi. Sildenafili C_{max} vähest suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.5).

Korduvalt manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet talafafiili ühekordse annuse farmakokineetikale ja korduvalt manustatud talafafiili (40 mg üks kord ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale uuriti 23 tervel vabatahtlikul. Ambrisentaanil puudus kliiniliselt oluline toime talafafiili farmakokineetikale. Sarnaselt ei mõjutanud talafafiili samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

16 tervel vabatahtlikul uuriti ketokonasooli korduva manustamise (400 mg üks kord ööpäevas) mõju ambrisentaani ühekordse 10 mg annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani ekspositsioon, mõõdetuna $AUC_{(0-inf)}$ ja C_{max} järgi, suurenes vastavalt 35% ja 20%. See ekspositsiooni muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani manustada koos ketokonasooliga.

Tervetel vabatahtlikel hinnati tsüklosporiin A korduva manustamise (100...150 mg kaks korda ööpäevas) toimet ambrisentaani (5 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale ning ambrisentaani korduva manustamise (5 mg üks kord ööpäevas) toimet tsüklosporiin A (100...150 mg kaks korda ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Tsüklosporiin A korduvate annuste manustamisel suurenesid ambrisentaani C_{max} ja $AUC_{(0-t)}$ (vastavalt 48% ja 121%). Nende muutuste põhjal peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Samas puudus ambrisentaani korduvatel annustel kliiniliselt oluline toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Tervetel vabatahtlikel uuriti rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) ühekordse ja korduva manustamise toimet ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Pärast rifampitsiini esialgsete annuste manustamist täheldati ambrisentaani $AUC_{(0-t)}$ mööduvat suurenemist

(121% ja 116% vastavalt pärast rifampitsiini esimese ja teise annuse manustamist), eeldatavasti rifampitsiini poolt esile kutsutud OATP pärssimise tõttu. Samas puudus pärast rifampitsiini korduvate annuste manustamist 8. päevaks kliiniliselt oluline mõju ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

15 tervel vabatahtlikul uuriti ambrisentaani (10 mg) korduva manustamise mõju digoksiini ühekordse annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani korduvate annuste manustamine viis digoksiini $AUC_{0-\infty}$ ja minimaalse kontsentratsiooni vähese suurenemiseni ja digoksiini C_{max} suurenemiseni 29% võrra. Ambrisentaani korduvate annuste puhul täheldatud digoksiini ekspositsiooni suurenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks ning digoksiini annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Tervetel vabatahtlikel naistel uuriti 12 päeva jooksul manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet etinüülöstradioli (35 µg) ja noretindrooni (1 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordse annuse farmakokineetikale. C_{max} ja $AUC_{(0-\infty)}$ vähenesid veidi etinüülöstradioli (vastavalt 8% ja 4%) ning suurenesid veidi noretindrooni puhul (vastavalt 13% ja 14%). Need etinüülöstradioli või noretindrooni ekspositsiooni muutused olid väikesed ning ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt olulised (vt lõik 4.5).

Eritumine

Ambrisentaan ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapiga pärast maksas ja/või väljaspool maksa toimunud metabolismi. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 22% manustatud annusest uriiniga, millest muutumatul kujul ambrisentaan moodustab 3,3%. Inimestel jääb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 13,6...16,5 tundi.

Patsientide erigrupid

Tervete vabatahtlike ja PAH haigete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal puudus vanusel või sool oluline mõju ambrisentaani farmakokineetikale (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Ambrisentaan ei metaboliseeru olulisel määral neerudes ega eritu neerude kaudu. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et kreatiini kliirens on statistiliselt oluline muutuja, mis mõjutab ambrisentaani oraalset kliirensit. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on oraalset kliirensi vähenemine mõõdukas (20...40%) ning seetõttu puudub sellel tõenäoliselt kliiniline tähtsus. Kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga ning seetõttu võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) suurenemist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et oraalne kliirens vähenes bilirubiinisalduse suurenemise tagajärjel. Kuid bilirubiini toime on mõõdukas (võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle bilirubiinisaldus on 0,6 mg/dl, on suurenenud bilirubiinisaldusega (4,5 mg/dl) patsiendil ligikaudu 30% väiksem ambrisentaani oraalne kliirens). Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada raske maksakahjustuse või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega ($>3xULN$) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimrühmale iseloomuliku esmase farmakoloogilise toime tõttu võib ambrisentaani suur ühekordne annus (st üleannustamine) alandada arteriaalset rõhku ning põhjustada hüpotensiooni ja vasodilatatsiooniga seotud sümptomeid.

Ambrisentaan ei ole sapphapete transpordi inhibiitor ega põhjusta väljendunud maksakahjustust.

Ninaõõne epiteeli põletikku ja muutusi on täheldatud närilistel pärast pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste juures, mis on madalamad inimestel saavutatavast terapeutilisest tasemest. Koortel täheldati ambrisentaani suurte annuste pikaajalise manustamise järgselt (ekspositsioon üle 20 korra suurem kui patsientidel) vähest põletikulist reaktsiooni.

Ninaluu hüperplaasiat on täheldatud rottidel, kellel saavutatud ambrisentaani ekspositsiooni väärtused olid 3 korda suuremad kliinilisest AUC-st. Ninaluu hüperplaasiat ei ole täheldatud ambrisentaaniga ravitud hiirtel või koortel. Teiste ravimite kasutamiskogemuse põhjal on rottidel täheldatud ninaluu hüperplaasia teadaolev reaktsioon ninapõletikule.

Ambrisentaan oli klastogeenne, kui seda testiti suurtes kontsentratsioonides imetajarakkudes *in vitro*. Bakterites ja kahes *in vivo* näriliste uuringus ei leitud tõendeid ambrisentaani mutageensusest või genotoksilisest toimest.

2-aastase kestusega suukaudse manustamise uuringutes rottidel ja hiirtel ei esinenud kartsinogeenset potentsiaali. Isastel rottidel täheldati vaid kergelt piimanäärme fibroadenoomi, healoomulise kasvaja, esiemissageduse tõusu ainult kõige suuremate annuste manustamisel. Ambrisentaani selle annuse (põhineb tasakaaluseisundi AUC-l) süsteemne ekspositsioon isastel rottidel oli 6-kordne võrreldes sellega, mis saavutatakse 10 mg/päevas kliinilise annuse manustamisega.

Seemnetorukeste atroofiat, mis oli mõnikord seotud aspermiaga, täheldati suukaudsete korduvate annuste toksilisuse ja fertiilsuse uuringutes isastel rottidel ja hiirtel ilma ohutuse piirväärtusteta. Muutused munandites ei olnud uuringute ravivabadel perioodidel täielikult taanduvad. Samas ei täheldatud munandite muutusi kuni 39-nädalase kestusega uuringutes koortel, kus ravimi ekspositsioon oli AUC põhjal 35 korda suurem kui inimestel. Isastel rottidel ei avaldanud ambrisentaan kõikides testitud annustes (kuni 300 mg/kg/päevas) toimet spermatosoidide liikuvusele. Annuses 300 mg/kg/päevas täheldati kergelt morfoloogiliselt normaalsete spermatosoidide arvu langust (< 10 %), kuid seda ei leitud annuses 100 mg/kg/päevas (mis ületab >9 korda kliiniliselt kasutatava annuse 10 mg/päevas). Ambrisentaani toime meeste viljakusele on teadmata.

Rottidel ja küülikutel on ambrisentaan olnud teratogeenne. Kõigi uuritud annuste puhul täheldati alalõualuu, keele ja/või suulae muutusi. Lisaks täheldati rottidel tehtud uuringus vatsakese vaheseina defekte, suurte veresoonte defekte, kilpnäärme ja tüümuse arenguhäireid, basisfenoidluu luustumise esinemissageduse suurenemist ja nabaarteri sagedasemat paiknemist kusepõiest vasakul pool parema poole asemel. Teratogeensus on ERAde kahtlustatav klassiefekt.

Ambrisentaani manustamine emastele rottidele tiinuse lõpust kuni imetamise lõpuni põhjustas muutusi emaslooma käitumises, poegade elulemuse lühenemist ja järglaste reproduktiivsushäireid (lahangul täheldati väikeseid munandeid) ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 3 korda suuremad kui AUC maksimaalse inimesele soovitatava annuse kasutamisel.

Noortel rottidel, kellele manustati ambrisentaani suukaudselt üks kord ööpäevas 7. postnataalsest päevast kuni 26., 36. või 62. postnataalse päevani, ilmnes aju kaalu vähenemine (-3% kuni -8%) ilma morfoloogiliste või neurokäitumuslike muutusteta pärast hingamiskahinate, apnoe ja hüpoksia teket. Need toimed tekkisid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid AUC põhjal ligikaudu 1,8...7 korda suuremad väärtustest, mida täheldati lastel (vanuses 9...15 aastat) pärast 10 mg manustamist. Selle leiu kliiniline tähtsus lastele ei ole täielikult teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat (E570)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Talk (E553b)

Võlupunane AC alumiiniumlakk (E129)

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC blistrid.

Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja ühikannuselised blistrid, milles on 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest

Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

või

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Iirimaa

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne ravimi igas liikmesriigis turuletoomist riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima jaotusplaani ning tagama, et kõik patsiendid, kes võtavad Ambrisentan Mylan'it, on kätte saanud asjakohased teabematerjalid.

- Patsiendi meeldetuletuskaart

Patsiendi meeldetuletuskaart peab sisaldama järgmisi sõnumeid

- Ambrisentan Mylan on loomadele teratogeenne
- Rasedad naised ei tohi Ambrisentan Mylan'it võtta
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit
- Vajalik on teha igakuiseid rasedusteste
- Vajalik on regulaarselt jälgida maksafunktsiooni, sest Ambrisentan Mylan võib põhjustada maksakahjustust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ambrisentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja võlupunane AC alumiiniumlakki (E129). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ambrisentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja võlupunane AC alumiiniumlakki (E129). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ambrisentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan S.A.S.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ambrisentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Mylan S.A.S.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ambrisentaan (*Ambrisentanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ambrisentan Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ambrisentan Mylan'i võtmist
3. Kuidas Ambrisentan Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ambrisentan Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ambrisentan Mylan ja milleks seda kasutatakse

Ambrisentan Mylan sisaldab toimeainena ambrisentaani. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse teisteks hüpertensioonivastasteks aineteks (kasutatakse kõrgvererõhu raviks).

Seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks täiskasvanutel. PAH on kõrge vererõhk veresoontes (kopsuarterites), mis kannavad verd südamest kopsudesse. PAH haigetel need arterid ahenevad, mistõttu on südamel raskem nendest verd läbi pumbata. See põhjustab väsimust, pearinglust ja õhupuudust.

Ambrisentan Mylan laiendab kopsuartereid, mille tulemusena on südamel lihtsam nendest verd läbi pumbata.

See alandab vererõhku ja leevendab sümptomeid.

Ambrisentan Mylan'it võib kasutada ka koos teiste PAH ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Ambrisentan Mylan'i võtmist

Ärge võtke Ambrisentan Mylan'it:

- kui olete ambrisentaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- **kui olete rase**, kui te **planeerite rasestuda** või kui te **võite rasestuda**, sest te ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast kaitset (kontratseptiooni). Palun lugege teavet lõigus „Rasedus“.
- kui te **toidate last rinnaga**. Palun lugege teavet lõigus „Imetamine“.
- kui te põete **maksahaigust**. Rääkige oma arstiga, kes otsustab, kas see ravim on teile sobiv.
- kui teil esineb teadmata põhjusel tekkinud **kopsude armistumine** (idiopaatiline kopsufibroos).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- maksaprobleemid
- aneemia (punaste vereliblede vähenenud arv)
- vedeliku kogunemisest tingitud käte, pahkluude piirkonna või labajalgade paistetused (*perifeersed tursed*)
- kopsuhaigus, mille puhul tekib kopsuveenide ummistus (*pulmonaalne venooklusiivne haigus*).

Teie arst otsustab, kas Ambrisentan Mylan on teile sobiv.

Teile on vaja regulaarselt teha vereanalüüse

Enne Ambrisentan Mylan'iga ravi alustamist ning regulaarsete intervallide järel ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida:

- kas teil on aneemia
- kas teie maks töötab korralikult.

→ Regulaarseid vereanalüüse on tähtis teha senikaua, kui te võtate Ambrisentan Mylan'it.

Häirunud maksatalitluse nähud on järgmised:

- isutus
- iiveldus
- oksendamine
- kõrge kehatemperatuur (palavik)
- kõhuvalu
- naha või silmavalgete kollasus (ikterus)
- tume uriin
- naha sügelus.

Kui te märkate mõnda neist nähtudest:

→ **teavitage sellest kohe oma arsti.**

Lapsed ja noorukid

Ambrisentan Mylan'it ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, kuna selles vanuserühmas on ravimi ohutus ja tõhusus teadmata.

Muud ravimid ja Ambrisentan Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui alustate tsüklosporiin A (ravim, mida kasutatakse elundisiirdamise järgselt või psoriaasi raviks) võtmist, võib arst korrigeerida Ambrisentan Mylan'i annust.

Kui te võtate rifampitsiini (tõsiste infektsioonide raviks kasutatav antibiootikum), jälgib arst teid Ambrisentan Mylan'iga ravi alustamise ajal.

Kui võtate teisi PAH ravimeid (nt iloprost, epoprostenool, sildenafil), võite te vajada arstlikku jälgimist.

→ **Rääkige oma arsti või apteekriga**, kui te võtate mõnda nimetatud ravimit.

Rasedus

Ambrisentan Mylan võib kahjustada veel sündimata last, kes eostatakse enne ravi, ravi ajal või varsti pärast ravi.

→ **Kui on võimalik, et te võite rasestuda, kasutage Ambrisentan Mylan'i võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast kaitset** (kontratseptsiooni). Rääkige sellest oma arstiga.

→ **Ärge võtke Ambrisentan Mylan'it, kui te olete rase või planeerite rasedust.**

→ **Kui te rasestute või kahtlustate rasedust** Ambrisentan Mylan'i võtmise ajal, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te olete viljakas eas naine, palub arst teil teha rasedustesti enne Ambrisentan Mylan'iga ravi alustamist ja regulaarselt selle ravimi võtmise ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas Ambrisentan Mylan eritub rinnapiima.

→ **Ärge toitke last rinnaga** Ambrisentan Mylan'i võtmise ajal. Rääkige sellest oma arstiga.

Viljakus

Kui te olete Ambrisentan Mylan'it võttev mees, on võimalik, et see ravim vähendab seemnerakkude arvu. Rääkige oma arstiga, kui teil on selles osas küsimusi või muresid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ambrisentan Mylan võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu madal vererõhk, pearinglus, väsimus (vt lõik 4), mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Teie haigusnähud võivad samuti mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

→ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete ennast halvasti.**

Ambrisentan Mylan tabletid sisaldavad laktoosi ja värvainet võlupunane AC (E129)

Ambrisentan Mylan tabletid sisaldavad väikeses koguses suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid:

→ **pöörduge oma arsti poole** enne selle ravimi kasutamist.

Ambrisentan Mylan tabletid sisaldavad värvainet võlupunane AC alumiiniumlakk (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ambrisentan Mylan'it võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Ambrisentan Mylan'it võtta

Ambrisentan Mylan'i tavaline annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas. Arst võib otsustada suurendada annust 10 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kui te võtate tsüklosporiin A-d, ärge võtke üle ühe Ambrisentan Mylan 5 mg tableti üks kord ööpäevas.

Kuidas Ambrisentan Mylan'it võtta

Kõige parem on tablett võtta iga päev samal kellaajal. Neelake tablett tervelt koos klaasi veega, ärge poolitage, purustage ega näri­ge tabletti. Ambrisentan Mylan'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Ambrisentan Mylan'it rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette, võivad suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed, nagu peavalu, õhetus, pearinglus, iiveldus või madal vererõhk, mis võib põhjustada peapööritust:

→ Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, **küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.**

Kui te unustate Ambrisentan Mylan'it võtta

Kui te unustate Ambrisentan Mylan'i annuse võtmata, võtke tablett niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake nagu varem.

→ **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Ärge lõpetage Ambrisentan Mylan'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Ambrisentan Mylan on ravim, mida te peate võtma PAH kontrolli all hoidmiseks.

→ **Ärge lõpetage Ambrisentan Mylan'i võtmist, kui te ei ole seda kokku leppinud oma arstiga.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi võtmise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Seisundid, millele teie ja teie arst peate tähelepanu pöörama:

Allergilised reaktsioonid

See on sageli esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**. Te võite märgata löövet või sügelust ja turset (tavaliselt näo, huulte, keele või kõri turset), mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust.

Tursed, eriti pahklude piirkonnas ja labajalgadel

See on väga sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st**.

Südamepuudulikkus

See on tingitud sellest, et süda ei pumpa piisavalt verd, põhjustades õhupuudust, tugevat väsimust ning pahklude piirkonna ja jalgade turset. See on sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**.

Aneemia (punaste vereliblede arvu langus)

See on muutus verepildis, mis võib põhjustada väsimust, nõrkust, õhupuudust ja üldist halba enesetunnet. Mõnikord vajab see seisund vereülekannet. See on väga sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st**.

Hüpotensioon (madal vererõhk)

See võib põhjustada peapööritust. See on sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**.

→ **Teavitage oma arsti kohe sellest**, kui teil tekivad nimetatud kõrvaltoimed või kui need ilmnevad vahetult pärast Ambrisentan Mylan'i võtmist.

Tähtis on teha regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida teid aneemia ja maksatalitluse häirete suhtes. **Veenduge, et olete lugenud ka teavet lõigu 2** alalõikudes „Teile on vaja regulaarselt teha vereanalüüse“ ja „Häirunud maksatalitluse nähud on järgmised“.

Muud kõrvaltoimed on järgmised

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

- peavalu
- pearinglus
- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus)
- hingelduse süvenemine varsti pärast Ambrisentan Mylan'i võtmise alustamist
- nohu või ninakinnisus, survetunne või valu ninakõrvalkoobastes
- iiveldus
- kõhulahtisus
- väsimus

Kombinatsioonis tadalafiiliga (üks teine PAH ravim) lisaks ülaltoodule:

- õhetus (nahapunetus)
- oksendamine
- valu/ebamugavustunne rindkeres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

- ähmane nägemine või muud nägemise muutused
- minestamine
- muutused vereanalüüsides, mis näitavad maksa tööd
- nohu
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- valu või ebamugavustunne rinnus
- õhetus (nahapunetus)
- oksendamine
- nõrkustunne
- ninaverejooks
- lööve

Kombinatsioonis tadalafiiliga

Lisaks ülaltoodule, välja arvatud muutused vereanalüüsides, mis näitavad maksa funktsiooni:

- helin kõrvus (*tinnitus*) ainult kombinatsioonravi puhul.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

- maksakahjustus
- maksapõletik, mida põhjustab organismi oma kaitsemehhanism (autoimmuunne hepatiit)

Kombinatsioonis tadalafiiliga

- järsku tekkiv kuulmislangus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ambrisentan Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ambrisentan Mylan sisaldab

Toimeaine on ambrisentaan.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg või 10 mg.

Teised koostisosad on laktoos (vt lõik 2 „Ambrisentan Mylan sisaldab laktoosi“), mikrokristalliline tselluloos (E460i), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat (E570), osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool/PEG, talk (E553b), võlupunane AC (E129 (vt lõik 2 „Ambrisentan Mylan sisaldab värvainet võlupunane AC (E129)“), indigokarmiin (E132).

Kuidas Ambrisentan Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Ambrisentan Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on roosa ümmargune kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel küljel on „AN“.

Ambrisentan Mylan 10 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on roosa kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „M“ ja teisel küljel on „AN1“.

Ambrisentan Mylan on saadaval 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tablettidena pakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, ja ühikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 30 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

Tootja

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 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
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.