

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää noin 26 mg laktoosia ja 10 mikrogrammaa alluranpunaista AC alumiinilakkaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella ”AN”. Halkaisija on noin 5,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ambrisentan Mylan on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluvien aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoitoon, mukaan lukien käyttö yhdistelmähoitona (ks. kohta 5.1). Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ambrisentaanimonoterapia

Ambrisentan Mylan otetaan suun kautta. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen.

Ambrisentaani yhdessä talafiiilin kanssa

Kun Ambrisentan Mylan -valmistetta käytetään yhdessä talafiiilin kanssa, Ambrisentan Mylan -annos nostetaan 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

AMBITION-tutkimuksessa potilaat saivat 5 mg ambrisentaania vuorokaudessa ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos suurennettiin 10 mg:aan siedettävyydestä riippuen (ks. kohta 5.1). Kun lääkettä käytettiin yhdessä talafiiilin kanssa, aloitusannos oli 5 mg ambrisentaania ja 20 mg talafiiilia. Siedettävyydestä riippuen talafiiiliannos suurennettiin 40 mg:aan 4 viikon kuluttua ja ambrisentaaniannos suurennettiin 10 mg:aan 8 viikon kuluttua. Tämä toteutui yli 90 %:lla potilaista. Annoksia voitiin myös pienentää siedettävyydestä riippuen.

Käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että ambrisentaani-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei liity pulmonaalihypertension pahenemista.

Ambrisentaaniannos on rajoitettava määrään 5 mg kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Kokemukset ambrisentaanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ovat vähäiset. Hoito on aloitettava varovasti näille potilaille, ja potilaista on huolehdittava erityisesti, jos ambrisentaaniannosta suurennetaan määrään 10 mg.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ambrisentaania ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (joilla on maksakirroosi tai ei ole sitä). Maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa suurentavan ambrisentaanialtistusta (C_{\max} ja AUC) johtuen siitä, että päämetaboliareitit ovat glukuronidaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappinesteen mukana. Siksi ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kliinisesti merkittävät, kohonneet maksan aminotransferaasiarvot (yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan [upper normal limit, ULN] verrattuna, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (katso kohta 5.3 saatavilla olevista tiedoista nuorilla eläimillä).

Antotapa

Tabletin nielemistä kokonaisena suositellaan, ja se voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. On suositeltavaa, että tablettia ei jaeta, murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä) (ks. kohta 4.2).

Maksan aminotransferaasien lähtöarvot (aspartaattiaminotransferaasi ASAT ja/tai alaniininaminotransferaasi ALAT) > 3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), johon voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambrisentaania ei ole tutkittu riittävästi hyöty/haitta-suhteen arvioimiseksi WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden osalta.

Ambrisentaanin tehoa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu WHO:n toimintakykyluokkaan IV kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaitten osalta. Hoitoa, jota suositellaan taudin vaikeassa vaiheessa (esim. epoprostenolia), on harkittava, jos potilaan kliininen tila huononee.

Maksan toiminta

Pulmonaalihypertensiopotilailla on esiintynyt maksan toiminnan poikkeavuuksia. Autoimmuunihepatiittiin liittyvät tapaukset, kuten mahdollinen olemassa olevan autoimmuunihepatiitin paheneminen, maksavaurio ja mahdollisesti hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua, on havaittu ambrisentaania käytettäessä (ks. Kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi maksan aminotransferaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) on mitattava ennen ambrisentaanihoidon aloittamista ja hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla ALAT- ja/tai ASAT-lähtöarvot ovat $> 3 \times \text{ULN}$ (viitearvojen ylärajan, ks. kohta 4.3).

Maksavaurion merkkejä on seurattava potilailta, ja ALAT- ja ASAT-arvojen kuukausittaista seuranta suositellaan. Jos potilaalla ilmenee pysyvä selittämätön kliinisesti merkitsevä ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousuun liittyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus), ambrisentaanihoito on keskeytettävä.

Potilailla, joilla ei ilmene maksavaurion kliinisiä oireita tai keltaisuutta, ambrisentaanin aloittamista uudelleen voidaan harkita maksaentsyymiarvojen palaututtua normaalille tasolle. On suositeltavaa kääntyä maksasairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistihoidon (ERA), myös ambrisentaanin käyttöön, on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pienenemistä. Suurin osa pienentymisistä havaittiin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen hemoglobiinipitoisuus yleensä vakiintui. Hemoglobiinipitoisuuden keskiarvoinen lasku lähtötasoon verrattuna (vaihteluväli 9–12 g/l [0,9–1,2 g/dl]) kesti pisimmillään neljänteen vuoteen asti avoimessa pitkäaikaisessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.8).

Ambrisentaanihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia. Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvojen mittaamista suositellaan ambrisentaanihoidon aikana esimerkiksi kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen määrääjain vallitsevan kliinisen käytännön mukaan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa havaitaan kliinisesti merkitsevää pienenemistä ja muut syyt poissuljetaan, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Anemian ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä talafiiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 15 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä anemian ilmaantuvuus oli 7 % ja talafiiilimonoterapian yhteydessä 11 %.

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Endoteliinireseptoriantagonistien kuten ambrisentaanin on havaittu aiheuttaneen perifeeristä turvotusta. Kliinisissä tutkimuksissa ambrisentaanilla havaittu perifeerinen turvotus oli useimmissa tapauksissa luonteeltaan lievää tai kohtalaista. Sitä saattaa esiintyä enemmän ja vakavampana 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä turvotusta raportoitiin useammin 10 mg:n ambrisentaaniannokseen liittyen (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeen on saatu raportteja nesteen kerääntymisestä tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitua viikkojen kuluttua ambrisentaanihoidon aloittamisesta. Joissakin tapauksissa on

tarvittu hoitoa diureetilla tai nesteytyksen tai dekompensoituneen sydämen vajaatoiminnan hoitoa sairaalassa. Jos potilaalla on aikaisempi nesteytimäärä, se on hoidettava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti ennen ambrisentaanihoidon aloittamista.

Jos nestettä kertyy kliinisesti merkitsevästi ambrisentaanihoidon aikana riippumatta siitä, liittyykö siihen painonnousua vai ei, lisäarviointi syyn (kuten ambrisentaani tai taustalla oleva sydämen vajaatoiminta) selvittämiseksi on aloitettava. Mahdollinen erityishoidon tarve tai ambrisentaanihoidon keskeyttämisen tarve tulee arvioida. Perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 45 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli 38 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 28 %. Perifeeristä turvotusta esiintyi tavallisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentan Mylan -hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hoitoa edeltäneen raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. On harkittava kääntymistä naistentautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen, jos on epäilystä siitä, millaista ehkäisyneuvontaa yksittäiselle potilaalle tulisi antaa. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Keuhkolaskimoahtama

Keuhkoedeemaa on raportoitu keuhkolaskimoahtamaa sairastavilla potilailla vasodilatoivien lääkevalmisteiden, esim. endoteelireseptorin antagonistien käytön yhteydessä. Siksi mahdollista keuhkolaskimoahtamaa on epäiltävä, jos potilaille kehittyy akuutti keuhkoedeema ambrisentaanihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Apuaineet

Ambrisentan-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Ambrisentan-tabletit sisältävät atsoväriainetta alluranpunaista AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ambrisentan-tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ambrisentaani ei inhiboi eikä indusoi I tai II vaiheen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla ei-kliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Siksi ambrisentaanin uskotaan muuttavan näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden profiilia vain vähän.

Ambrisentaanin mahdollista kykyä indusoida CYP3A4:n aktiivisuutta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset viittasivat siihen, ettei ambrisentaani indusoi CYP3A4-isoentsyymiä.

Siklosporiini A

Kun ambrisentaanin annossa terveille vapaaehtoisille saavutettiin vakaa tila ja sitä annettiin samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa, tämä johti kaksinkertaiseen altistumiseen ambrisentaanille. Tämä voi johtua siitä, että siklosporiini A estää ambrisentaanin farmakokinetiikkaan osallistuvia transportteita ja metaboloivia entsyymejä. Siksi ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaaniannoksilla ei ollut vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole aiheellista muuttaa.

Rifampisiini

Rifampisiinin (orgaanisen anionikuljettajaproteiinin [OATP:n] estäjä, voimakas CYP3A- ja 2C19- entsyymien indusoija, Pgp:n ja uridiinidifosfoglukuronosyyliitransferaasien [UGT:en] indusoija) samanaikaiseen antoon liittyi ohimenevä (noin kaksinkertainen) ambrisentaanin altistuksen kasvu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin aloitusannokset. Kahdeksanteen päivään mennessä rifampisiinin annolla vakaassa tilassa ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteraasiestäjät

Ambrisentaanin samanaikainen käyttö fosfodiesteraasiestäjän, joko sildenafiliin tai tadalafiilin, kanssa (molemmat ovat CYP3A4:n substraatteja) terveillä vapaaehtoisilla ei vaikuttanut fosfodiesteraasiestäjän tai ambrisentaanin farmakokinetiikkaan merkitsevästi (ks. kohta 5.2).

Muut kohdennetut pulmonaalihypertensiohoidot

Yhdessä muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. prostanoidien ja liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien) kanssa ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta ei ole erikseen tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pulmonaalihypertensiotilailta (ks. kohta 5.1). Tiedossa olevien biotransformaatiotietojen perusteella valmisteella ei ole odotettavissa erityisiä yhteisvaikutuksia liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien eikä prostanoidien kanssa (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä näiden lääkkeiden kanssa ei kuitenkaan ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Kun ambrisentaania annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kliinisessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille, joilla vakaa tila oli saavutettu, sillä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta kerta-annoksena annetun oraalisen ehkäisyvalmisteen (yhdistelmävalmisteena etinyyliestradiolia ja noretindronia) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Tämän farmakokineettisen tutkimuksen perusteella ambrisentaanin ei odoteta merkitsevästi vaikuttavan altistumiseen estrogeenia tai progestiinia sisältäville ehkäisyvalmisteille.

Varfariini

Ambrisentaani ei vaikuttanut varfariinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tai varfariinin antikoagulaatioaktiivisuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.2). Myöskään varfariinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin farmakokinetiikkaan. Lisäksi ambrisentaanilla ei ollut kokonaisvaikutusta varfariinityypisen antikoagulantin viikkoannokseen, protrombiiniaikaan (PT) ja INR-arvoon (international normalized ratio) potilailta.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia (voimakas CYP3A4-inhibiittori) annettiin ja vakaa tila oli saavutettu, se ei johtanut kliinisesti merkitsevään altistumisen lisääntymiseen ambrisentaanille (ks. kohta 5.2).

Ambrisentaanin vaikutus ksenobioottien transportteihin

Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla annettuna ambrisentaani ei vaikuta inhiboivasti ihmisen transportteihin kuten P-glykoproteiiniin (Pgp), rintasyöpäresistenssiproteiiniin (BCRP), monilääkeresistenssiproteiinin isoentsyymi-2:een (MRP2), sappisuolojen kuljettajaan (BSEP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiineihin (OATP1B1 ja OATP1B3) tai natriumriippuvaiseen taurokolaatti ko-transportteriin (NTCP) *in vitro*.

Ambrisentaani on Pgp-välitteisen effluksin substraatti.

In vitro-tutkimukset rotan maksasoluilla osoittivat myös, että ambrisentaani ei indusoinut Pgp-, BSEP- tai MRP2-proteiinien ekspressiota.

Kun ambrisentaania annettiin terveille vapaaehtoisille vakaan tilan tutkimuksessa, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kerta-annoksena annetun digoksiinin (Pgp:n substraatti) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain.

Raskaus

Ambrisentaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeet ovat osoittaneet ambrisentaanin olevan teratogeenista. Kokemusta ihmisten hoidosta ei ole.

Ambrisentaania käyttäville naisille on kerrottava sikiövaurion riskistä. Vaihtoehtoinen hoito on aloitettava, jos raskaus todetaan (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ambrisentaani ihmisen rintamaitoon. Ambrisentaanin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Siksi imetys on vasta-aiheista ambrisentaania saaville naisille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pitkäkestoiseen endoteliinireseptoriantagonistihoitoon, myös ambrisentaaniin, on yhdistetty tubulaarisen atrofian kehittyminen kiveksiin eläimille (ks. kohta 5.3). Vaikka ARIES-E-tutkimuksessa ei saatu selvää näyttöä ambrisentaanin haitallisesta vaikutuksesta siemennesteen määrään pitkäkestoisessa altistuksessa, jatkuvaan ambrisentaanin antoon liittyi muutoksia spermatogeneesin merkkiaineissa. Plasman inhibiini-B-pitoisuuden pienenemistä ja plasman FSH-pitoisuuden suurenemistä havaittiin. Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta, mutta spermatogeneesin heikkenemistä ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa pitkäkestoiseen ambrisentaanin antoon ei liittynyt muutosta plasman testosteronipitoisuudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ambrisentaanilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja ambrisentaanin haittavaikutukset (kuten verenpaineen lasku, huimaus, heikotus, uupumus) on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan suoriutumista tehtävissä, jotka vaativat arvostelukykyyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja (ks. kohta 4.8). Potilaiden on tiedostettava kuinka ambrisentaani vaikuttaa heihin ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Monoterapiana ja/tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytetyn ambrisentaanin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200:lla pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla (ks. kohta 5.1). 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa esiintyneet haittavaikutukset on esitetty alla elinryhmittäin haittavaikutuksen yleisyyden mukaan. Alla esitetään myös tiedot pidempikestoisista ei-lumekontrolloiduista tutkimuksista (ARIES-E ja AMBITION [yhdessä tadalafiilin kanssa]). Pitkäaikaisessa käytössä tai ambrisentaanin ja tadalafiilin yhteiskäytössä ei havaittu aiemmin toteamattomia haittavaikutuksia. Pidemmässä kontrolloimattomissa tutkimuksissa (keskimääräinen havaintoaika 79 viikkoa) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Tavanomaisesta lääketurvatoiminnasta saadut tiedot on esitetty taulukossa.

Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen ja päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni) olivat yleisimmät ambrisentaanin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista. Suuremmalla 10 mg:n annoksella näitä haittoja ilmeni useammin ja perifeerinen turvotus oli lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeampaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailta (ks. kohta 4.4).

Taulukointi haittavaikutuksista

Ilmaantuvuus on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa ilmaantuvuusluokka on suuremman ambrisentaaniannoksen mukainen. Esiintymistiheys ei ota huomioon muiden tekijöiden osuutta, kuten vaihtelua tutkimusten kestoissa, potilaan terveydentilaa ja potilaan ominaispiirteitä lähtötasolla. Kliinisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutusten ilmaantuvuudet eivät välttämättä kuvasta haittojen ilmaantuvuutta normaalin kliinisen hoidon aikana. Kussakin ilmaantuvuusryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavuuden perusteella.

	Ambrisentaani (ARIES-C ja markkinoille tulon jälkeiset tiedot)	Ambrisentaani (AMBITION ja ARIES-E)	Yhdessä tadalafiilin kanssa (AMBITION)
<i>Veri ja imukudos</i>			
Anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo)	Yleinen ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Yliherkkyysoireet (kuten angioedeema, ihottuma, kutina)	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<i>Hermosto</i>			

Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni)	Hyvin yleinen ²	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huimaus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Silmät</i>			
Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen	Tuntematon ⁴	Yleinen	Yleinen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
Tinnitus	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Yleinen
Äkillinen kuulon heikkeneminen	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Melko harvinainen
<i>Sydän</i>			
Sydämen vajaatoiminta	Yleinen ⁵	Yleinen	Yleinen
Sydämentykytys	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Verisuonisto</i>			
Hypotensio	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Punastuminen	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Synkopee	Melko harvinainen ³	Yleinen	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
Nenäverenvuoto	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Hengenahdistus	Yleinen ^{3,6}	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ylähengitysteiden (esim. nenä, sinus) tukkoisuus, sinuiitti, nenänielun tulehdus, nuha	Yleinen ⁷		
Nenänielun tulehdus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sinuiitti, nuha		Yleinen	Yleinen
Nenän tukkoisuus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Yleinen ³		
Pahoinvointi		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Oksentelu		Yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>			
Maksavaurio (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Autoimmuunihepatiitti (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Kohonneet maksan transaminaasiarvot	Yleinen ³	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
Ihottuma	Ei ilmoitettu	Yleinen ⁹	Yleinen ⁹

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen elimistöön	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Voimattomuus	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Uupumus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

¹ Katso kohta ”*Kuvaus valituista haittavaikutuksista*”.

² Päänsärkyä esiintyi useammin, kun ambrisentaania annettiin 10 mg.

³ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan ja yleisyys perustuu saatuun kokemukseen lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

⁴ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan.

⁵ Suurimpaan osaan raportoiduista sydämen vajaatoimintatapauksista liittyi nesteretentiota. Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan, yleisyys perustuu tilastolliseen mallintamiseen lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista.

⁶ Tapauksia hengenahdistuksen pahenemisesta, joiden etiologia on epäselvä, on raportoitu pian ambrisentaanihoidon aloittamisen jälkeen.

⁷ Nenän tukkoisuuden ilmaantuvuus riippui ambrisentaaniannoksesta hoidon aikana.

⁸ Ambrisentaanihoidon aikana on raportoitu autoimmunihepatiittitapauksia, mukaan lukien tapauksia autoimmunihepatiitin pahenemisesta sekä maksavaurioista.

⁹ Ihottuma-termi kattaa punoittavan ihottuman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Pienentynyt hemoglobiiniarvo

Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.4). Hemoglobiiniarvon pienenemistä (anemiaa) ilmeni useammin 10 mg:n ambrisentaaniannoksella. 12 viikkoa kestäneiden III vaiheen kliinisten tutkimusten aikana hemoglobiinin keskiarvot pienenevät ambrisentaaniryhmien potilailla. Tämä havaittiin jo neljännellä viikolla -8,3 g/l (0,83 g/dl). Keskimääräiset muutokset lähtötasolta näyttivät tasoittuvan seuraavien kahdeksan viikon aikana. Kokonaisuudessaan 17 potilaalla (6,5 %) ambrisentaanihoitoryhmässä hemoglobiiniarvo laski ≥ 15 % lähtötasolta ja alle normaalin arvon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta pulmonaalihypertensiota sairastavista potilaista, jotka olisivat saaneet ambrisentaania yli 10 mg:n vuorokausiannoksina, ei ole. Terveillä vapaaehtoisilla 50 mg:n tai 100 mg:n kertaannokseen (5–10-kertainen suositusten mukaiseen annokseen verrattuna) liittyi päänsärkyä, punastumista, huimausta, pahoinvointia ja nenän tukkoisuutta.

Vaikutusmekanismista johtuen ambrisentaanin yliannostus voisi mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota (ks. kohta 5.3). Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidoa. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX02

Vaikutusmekanismi

Ambrisentaani on propionihappojohdannainen, joka suun kautta otettuna on aktiivinen ET_A-selektiivinen endoteliinireseptoriantagonisti. Endoteliinillä on merkittävä osa pulmonaalihypertension patofysiologiassa.

Ambrisentaani on voimakas (Ki 0,016 nM) ja erittäin selektiivinen ET_A-reseptorin antagonisti (selektiivisyys ET_A-reseptoriin noin 4 000-kertainen verrattuna ET_B-reseptoriin).

Ambrisentaani salpaa ET_A-reseptorialatyyppejä. Näitä reseptoreita on pääasiassa verisuonten sileissä lihassoluissa ja sydänlihassoluissa. Salpaus estää endoteliinin välittämän toisiolähettijärjestelmän aktivoitumisen. Aktivoituminen johtaa vasokonstriktioon ja sileiden lihassolujen lisääntymiseen. Ambrisentaanin selektiivisyys ET_A-reseptoreihin on suurempi kuin ET_B-reseptoreihin. Siksi ET_B-reseptoreiden välittämän vasodilataattoreiden (typpioksidin ja prostasykliinin) tuotannon odotetaan säilyvän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmistetta tutkittiin kahdessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, III:n faasin monikeskustutkimuksessa (ARIES-1 ja -2).

ARIES-1-tutkimuksessa, johon osallistui 201 potilasta, verrattiin ambrisentaanin 5 mg:n ja 10 mg:n annosta lumelääkkeeseen. ARIES-2:ssa, jossa oli mukana 192 potilasta, verrattiin ambrisentaania annoksilla 2,5 mg ja 5 mg lumelääkkeeseen. Kummassakin tutkimuksessa ambrisentaani lisättiin potilaiden tuki-/peruslääkitykseen, johon saattoi kuulua digoksiini, antikoagulantteja, diureetteja, happea ja vasodilattoreita (kalsiumkanavan salpaajia, ACE:n estäjiä). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli idiopaattinen tai sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (PAH-CTD). Suurimmalla osalla potilaista oli WHO:n toimintakykyluokan II (38,4 %) tai luokan III (55,0 %) oireita. Potilaita, joilla oli maksasairaus (maksakirroosi tai kliinisesti merkittävästi nousseet aminotransferaasiarvot) tai muu hoito pulmonaalihypertensioon (esim. prostanooidihoito), ei otettu tutkimukseen. Näissä tutkimuksissa ei arvioitu hemodynaamisia parametreja.

Faasin III tutkimuksissa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin kuormituksen siedon parantuminen lähtötilanteesta viikkoon 12. Se arvioitiin kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa (6MWD) tapahtuneena muutoksena. Molemmista tutkimuksista ambrisentaanihoito paransi merkittävästi kuuden minuutin kävelytestin tuloksia kaikilla ambrisentaaniannoksilla.

Verrattuna lähtötasoon viikolla 12, lumekorjattu paraneminen kuuden minuutin kävelymatkan keskiarvoissa oli 30,6 m (95 %:n luottamusväli 2,9–58,3, p = 0,008) ARIES-1-tutkimuksessa ja 59,4 m (95 %:n luottamusväli 29,6–89,3 p < 0,001) 5 mg:aa saaneilla potilailla ARIES-2-tutkimuksessa. ARIES-1-tutkimuksessa 10 mg:n annosta saaneilla potilailla viikolla 12 kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu paraneminen oli keskimäärin 51,4 m (95 %:n luottamusväli 26,6–76,2, p < 0,001).

Faasin III tutkimuksista tehtiin ennalta määritetty yhdistetty analyysi (ARIES-C). Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu piteneminen oli 44,6 m (95 %:n luottamusväli 24,3–64,9, p < 0,001) 5 mg:n annoksella ja 52,5 m (95 %:n luottamusväli 28,8–76,2 m, p < 0,001) 10 mg:n annoksella.

ARIES-2:ssa (yhdistetyt annosryhmät) ambrisentaanihoito viivästytti merkittävästi kliinisen tilan huononemista pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001). Riskisuhteessa nähtiin 80 %:n lasku (95 %:n luottamusväli 47 %:sta 92 %:iin). Kliinisen tilan

huononemiseen otettiin mukaan mm. kuolema, keuhkonsiirto, sairaalaan joutuminen pulmonaalihypertension vuoksi, atriaalinen septostomia, muiden pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden lisääminen ja ennenaikainen hoidon keskeyttämistarve. Fyysisen suorituskyvyn SF-36 Health Survey -asteikon mukaan yhdistetyissä annosryhmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä kasvu ($3,41 \pm 6,96$) verrattuna lumelääkkeeseen ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Ambrisentaanihoito johti tilastollisesti merkitsevään Borg Dyspnea Indeksien (BDI) paranemiseen viikolla 12 (lumekorjattu BDI-arvo oli $-1,1$ [95 %:n luottamusväli $-1,8 - -0,4$, $p = 0,019$, yhdistetyt annosryhmät]).

Pitkäaikaistulokset

ARIES-1- ja -2-tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat halutessaan osallistua avoimeen pitkäaikaiseen ARIES-E-jatkotutkimukseen ($n = 383$). Yhdistetty keskimääräinen altistus kesti noin 145 ± 80 viikkoa. Pitkäaikaisin altistus kesti noin 295 viikkoa. Tämän tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat ambrisentaanin pitkäaikaiseen altistukseen liittyvien haittavaikutusten ilmeneminen ja vakavuus, mukaan lukien maksan toimintakokeiden arvot seerumissa. Tässä pitkäaikaisessa ambrisentaanialtistustutkimuksessa havaitut turvallisuuslöydökset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia 12 viikkoa kestäneiden lumekontrolloitujen tutkimusten havaintojen kanssa.

Havaittu eloonjäämisen todennäköisyys ambrisentaania saaneilla tutkittavilla (yhdistetyt ambrisentaaniannosryhmät) oli ensimmäisenä vuotena 93 %, toisena vuotena 85 % ja kolmantena vuotena 79 %.

Avoimessa tutkimuksessa (AMB222) arvioitiin ambrisentaanin vaikutusta seerumin aminotransferaasipitoisuuksien nousuun 36 potilaalla, jotka olivat aiemmin lopettaneet hoidon toisella endoteliinireseptoriantagonistilla aminotransferaasiarvojen poikkeavuuksien vuoksi. Keskimäärin 53 ambrisentaanihoitoviikon aikana kenellekään osallistuneista potilaista ei vahvistettu seerumin ALAT-arvon olevan yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan, joka olisi vaatinut pysyvää hoidon lopettamista. Hoidon aikana ambrisentaanin annosta lisättiin 5 mg:sta 10 mg:aan 50 %:lla potilaista.

Kaikissa faasin II ja III tutkimuksissa (ja niihin liittyvissä avoimissa jatkotutkimuksissa) seerumin aminotransferaasien poikkeavuuksia yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan esiintyi kumulatiivisesti 17:lla 483 tutkimuspotilaasta, kun keskimääräinen altistusaika oli 79,5 viikkoa. Tämä vastaa 2,3 tapausta 100 ambrisentaanipotilasvuotta kohti. Avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-jatkotutkimuksessa kahden vuoden aikana seerumin aminotransferaasiarvojen nousun kehittymisriski yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan ($>3 \times \text{ULN}$) oli 3,9 % ambrisentaanilla hoidetuilla potilailla.

Muu kliininen tieto

Faasin II tutkimuksessa (AMB220) havaittiin hemodynaamisten parametrien paranemista 29:llä pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla 12 viikon jälkeen. Keskimääräinen sydänindeksi nousi ja keuhkovaltimon keskipaine ja keskimääräinen keuhkovaltimoresistenssi pienenevät ambrisentaanihoidolla.

Systolisen ja diastolisen verenpaineen laskua on raportoitu ambrisentaanihoidossa. Lumekontrolloiduissa 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa systolinen verenpaine laski lähtötasolta hoidon päättymiseen 3 mm Hg ja diastolinen verenpaine 4,2 mm Hg. Ambrisentaanilla hoidettaessa systolisen ja diastolisen verenpaineen keskimääräinen lasku säilyi pisimmillään neljä vuotta avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-tutkimuksessa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääke-interaktiotutkimuksessa ei ambrisentaanin tai sildenafilin todettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi toistensa farmakokinetiikkaan. Lääkeyhdistelmä oli hyvin siedetty. Potilaita, jotka saivat samanaikaisesti ambrisentaania ja sildenafilia, oli 22 (5,7 %) ARIES-E-tutkimuksessa ja 17 (47 %) AMB222-tutkimuksessa. Muitakaan turvallisuusongelmia ei tunnistettu näiltä potilailta.

Kliininen teho yhdessä tadalafiilin kanssa

Kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, tapahtumalähtöisessä faasin III monikeskustutkimuksessa (AMB112565/AMBITION) verrattiin ensilinjan hoitona käytetyn ambrisentaani- ja tadalafiilyhdistelmähoidon tehoa ambrisentaanimonoterapian ja tadalafiilimonoterapian tehoon. Tutkimuksen 500 aiemmin hoitamattomaa pulmonaalihypertensiopotilasta satunnaistettiin näihin hoitoryhmiin suhteessa 2:1:1. Kukaan ei saanut pelkkää lumelääkettä. Ensisijaisessa analyysissä yhdistelmähoitoryhmää verrattiin yhdistettyihin monoterapiaryhmiin. Lisäksi tehtiin tutkimusta tukevia vertailuja, joissa yhdistelmähoitoryhmää verrattiin erikseen kumpaankin monoterapiaryhmään. Potilaat, joilla oli merkittävä anemia, nesteretentiota tai harvinaisia verkkokalvosairauksia, suljettiin pois tutkijoiden arvioinnin mukaisesti. Potilaat, joiden ALAT- ja ASAT-arvot olivat lähtötilanteessa yli 2 x ULN (viitearvojen ylärajan), suljettiin myös pois.

Lähtötilanteessa 96 % potilaista ei ollut saanut aiemmin mitään kohdennettua pulmonaalihypertension hoitoa. Mediaaniaika diagnoosista tutkimukseen ottoon oli 22 vuorokautta. Potilaat saivat aluksi 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Jos siedettävyysoongelmia ei ollut, tadalafiiliannos titrattiin 40 mg:aan viikolla 4 ja ambrisentaaniannos 10 mg:aan viikolla 8. Kaksoissokkoutetun yhdistelmähoidon mediaanikesto oli yli 1,5 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumiseen, joka määriteltiin seuraavasti:

- kuolema tai
- sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi,
- taudin eteneminen,
- riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste.

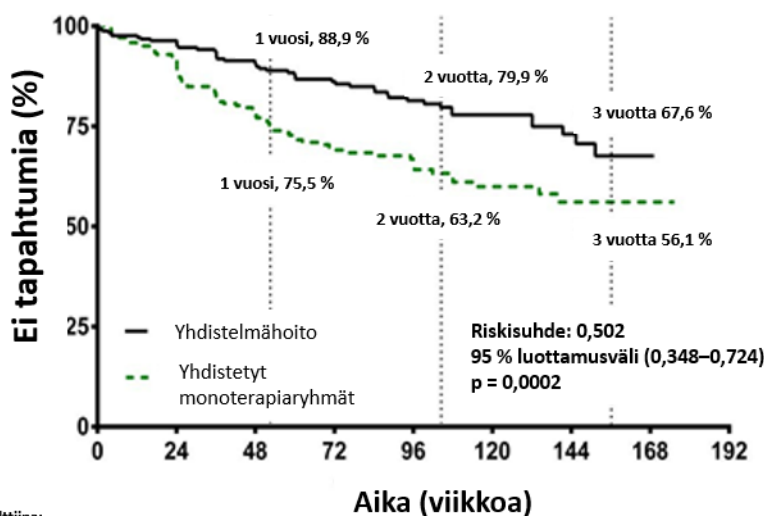
Potilaiden keski-ikä oli 54 vuotta (keskihajonta 15; vaihteluväli 18–75 vuotta). Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa II (31 %) tai III (69 %). Tutkimusaineistossa pulmonaalihypertension yleisin syy oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio (56 %). Seuraavaksi yleisimmät syyt olivat sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (37 %), lääkkeisiin, pähteisiin tai toksiineihin liittyvä pulmonaalihypertensio (3 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio (2 %) ja HIV (2 %). Potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II tai III, 6 minuutin kävelymatkan keskiarvo oli lähtötilanteessa 353 metriä.

Hoidon päätetapahtumat

Yhdistelmähoito pienensi riskiä hoidon epäonnistumiseen viimeiseen arviointikäyntiin mennessä 50 % (riskisuhde [HR] 0,502; 95 %:n luottamusväli 0,348–0,724; p = 0,0002) verrattuna yhdistettyihin monoterapiaryhmiin (kuva 1 ja taulukko 1). Hoidon vaikutus näkyi etenkin sairaalahoitojen vähenemisenä 63 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä. Vaikutus tuli esiin varhain ja oli pitkäkestoinen. Yhdistelmähoidon teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen verrattuna yksittäisiin monoterapiaryhmiin sekä iän, etnisen taustan, maantieteellisen alueen ja etiologian (idiopaattinen/perinnöllinen pulmonaalihypertensio ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio) mukaan määritellyissä alaryhmissä. Vaikutus oli merkitsevä sekä toimintakykyluokassa II että luokassa III.

Kuva 1

Aika kliiniseen hoidon epäonnistumiseen



Riskille alttiina:

Yhdistelmähoito	253	229	186	145	106	71	36	4
Yhdistetyt monoterapiaryhmät	247	209	155	108	77	49	25	5

Taulukko 1

	Ambrisentaani + tadalafiili (N = 253)	Yhdistetyt monoterapiaryhmät (N = 247)	Ambrisentaani-monoterapia (N = 126)	Tadalafiili-monoterapia (N = 121)
Aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumistapahtumaan (vahvistetut tapahtumat)				
Kliininen hoidon epäonnistuminen, määrä (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,502 (0,348–0,724)	0,477 (0,314–0,723)	0,528 (0,338–0,827)
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	0,0004	0,0045
Ensimmäinen kliininen hoidon epäonnistumistapahtuma tapahtumatyypeittäin (vahvistetut tapahtumat)				
Kuolema (kaikki syyt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Taudin eteneminen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Aika ensimmäiseen sairaalahoitoon pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi (vahvistetut tapahtumat)				
Ensimmäinen sairaalahoito, määrä (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,372	0,323	0,442
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	< 0,0001	0,0124

Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaiset päätetapahtumat testattiin:

Taulukko 2

Toissijaiset päätetapahtumat (muutos lähtötilanteesta viikolle 24)	Ambrisentaani + tadalafiili	Yhdistetyt monoterapia-ryhmät	Ero ja luottamusväli	p-arvo
NT-proBNP (arvon alenema, %)	-67,2	-50,4	ero, % -33,8; 95 %:n luottamusväli: -44,8–(-20,7)	p < 0,0001
Tyydyttävä kliininen vaste viikolla 24, % potilaista	39	29	Ristitulosuhde (OR) 1,56: 95 %:n luottamusväli: 1,05–2,32	p = 0,026
6 minuutin kävelymatka (metriä, mediaanimuutos)	49,0	23,8	22,75 m; 95 %:n luottamusväli: 12,00–33,50	p < 0,0001

Idiopaattinen keuhkofibroosi

On tehty tutkimus 492:lla idiopaattista keuhkofibroosia (IPF) sairastavalla potilaalla (ambrisentaani N = 329, lume N = 163), joista 11 %:lla oli sekundaarinen pulmonaalihypertensio (WHO:n ryhmä 3). Tutkimus lopetettiin alkuvaiheessa, kun huomattiin, että primaarista päätetapahtumaa ei voitaisi saavuttaa (ARTEMIS-IPF-tutkimus). Ambrisentaaniryhmässä havaittiin 90 (27 %) IPF:n pahenemista (mukaan lukien sairaalahoitoon ottamiset hengitysvaikeuksien takia) tai kuolemaa verrattuna 28 tapahtumaan (17 %) lumeryhmässä. Siksi ambrisentaanin käyttö on vasta-aiheista IPF:ää sairastaville potilaille, joilla sairauteen voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ambrisentaani imeytyy ihmisellä nopeasti. Suun kautta otettuna ambrisentaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan tyypillisesti noin 1,5 tunnissa sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen. C_{max} - ja pitoisuuden plasmassa aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvavat suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella. Vakaa tila saavutetaan yleensä neljässä vuorokaudessa toistuvassa annostelussa.

Ruoan vaikutusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla siten, että ambrisentaania annettiin sekä paastotilassa että runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. C_{max} -arvo pieneni 12 %:a, kun taas AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tämä huippupitoisuuden pieneneminen ei ole kliinisesti merkittävää, joten ambrisentaanin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Ambrisentaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* keskimäärin 98,8 %:a ambrisentaanista sitoutui plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta pitoisuuden ollessa 0,2-20 mikrog/ml välillä. Ambrisentaani sitoutuu pääasiassa albumiiniin (96,5 %) ja vähemmässä määrin happamaan alfa₁-glykoproteiiniin.

Punaisissa verisoluissa ambrisentaania on vähän; keskimääräinen veri-plasma-suhde on miehillä 0,57 ja naisilla 0,61.

Biotransformaatio

Ambrisentaani on endoteeliinireseptoriantagonisti (propionihappojohdos), joka ei kuulu sulfonamideihin.

Ambrisentaani glukuronisoituu useiden UGT-isoentsyymien (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) vaikutuksesta muodostaen ambrisentaaniglukuronidia (13 %). Ambrisentaani metaboloituu myös oksidatiivisesti pääasiassa CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP3A5- ja CYP2C19- entsyymien vaikutuksesta muodostaen 4-hydroksimetyyliambrisentaania (21 %), joka glukuronisoituu edelleen 4-hydroksimetyyliambrisentaaniglukuronidiksi (5 %). 4-hydroksimetyyliambrisentaanin affiniteetti ihmisen endoteeliinireseptoreihin on 65 kertaa pienempi kuin ambrisentaanilla. Siksi plasmassa havaituilla 4-hydroksimetyyliambrisentaanin pitoisuuksilla (noin 4 % verrattuna kanta-aineeseen) ei odoteta olevan osuutta ambrisentaanin farmakologiseen vaikutukseen.

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että 300 mikromoolin pitoisuus ambrisentaania aiheutti enintään 50 %:sen inhibition UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7- (enintään 30 %) entsyymien tai sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (enintään 25 %) aktiivisuuteen. Ambrisentaani ei vaikuta kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla inhiivoivasti humaanitransporttereihin kuten Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai NTCP *in vitro*. Ambrisentaani ei myöskään indusoinut MRP-, Pgp- tai BSEP-proteiinien ekspressiota rotan maksasoluissa. Kaiken kaikkiaan *in vitro* -tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (plasman C_{max} -pitoisuus enintään 3,2 mikromoolia) ambrisentaanilla ei olisi vaikutusta UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7 -entsyymeihin tai sytokromi P450 -entsyymeihin 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 tai BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ja NTCP-transporttereihin.

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan tutkittiin 20 terveessä vapaaehtoisessa. Tutkimuksessa annettiin kerta-annos (25 mg) varfariinia ja mitattiin protrombiiniaika (PT) ja INR. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai -dynamiikkaan. Varfariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Sildenafilin (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta ambrisentaanin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan ja ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta sildenafiliin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 19 terveessä vapaaehtoisessa. Sildenafilin C_{max} -arvo nousi 13 %:lla, kun sitä annettiin samanaikaisesti ambrisentaanin kanssa. Sildenafilin, N-desmetyylisildenafilin ja ambrisentaanin farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu muita muutoksia. Sildenafilin C_{max} -arvon lievän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun taladafiilin farmakokinetiikkaan ja taladafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun ambrisentaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 23 terveessä vapaaehtoisessa. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta taladafiilin farmakokinetiikkaan. Taladafiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveessä vapaaehtoisessa. Altistuminen ambrisentaanille mitattiin AUC_(0-inf)- ja C_{max} -arvoina, jotka kasvoivat 35 %:a ja 20 %:a. On epätodennäköistä, että altistuksen muutoksella olisi kliinistä merkitystä. Siksi ambrisentaania voi käyttää ketokonatsolin kanssa samanaikaisesti.

Siklosporiini A:n toistuvan annostuksen (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vaikutusta ambrisentaanin (5 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan, kun vakaa tila oli saavutettu, sekä ambrisentaanin toistuvan annostuksen (5 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta siklosporiini A:n (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Ambrisentaanin C_{max} -arvo suureni 48 %:a ja $AUC_{(0-t)}$ -arvo suureni 121 %:a toistuvien siklosporiini A -annosten annon yhteydessä. Näiden muutosten perusteella ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaanin annoksilla ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Rifampisiiniin (600 mg kerran vuorokaudessa) akuutin ja toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveissä vapaaehtoisissa. Rifampisiiniin aloitusannosten jälkeen havaittiin ohimenevä ambrisentaanin $AUC_{(0-t)}$ -arvon nousu (rifampisiiniin ensimmäisten annosten jälkeen 121 %:a ja 116 %:a toisten annosten jälkeen), mikä luultavasti johtuu rifampisiiniin aiheuttamasta OATP:n estymisestä. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen kahdeksanteen päivään mennessä, kun rifampisiinia annettiin toistuvasti. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg) toistuvan annostuksen vaikutusta digoksiinin (kerta-annoksen) farmakokinetiikkaan tutkittiin 15 terveessä vapaaehtoisessa. Toistuvat ambrisentaaniannokset johtivat lievään digoksiinin AUC_{0-last} -arvojen ja minimipitoisuuksien nousuun sekä digoksiinin C_{max} -arvon kasvuun 29 %:lla. Digoksiinialtistuksen lisääntymisellä toistuvien ambrisentaanin annosten annon yhteydessä ei katsota olevan kliinistä merkitystä, ja digoksiinin annosta ei ole aiheellista muuttaa (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 12 vuorokauden ajan) vaikutusta kerta-annoksena annetun etinyyliestradiolia (35 mikrog) ja noretindronia (1 mg) sisältävän oraalisen ehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla naisilla. Etinyyliestradiolin C_{max} - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvot pienenivät hiukan (8 %:a ja 4 %:a). Noretindronin vastaavat arvot puolestaan suurenevät 13 %:a ja 14 %:a. Altistumisen muutokset etinyyliestradiolille tai noretindronille olivat pieniä. On epätodennäköistä, että muutoksilla olisi kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ambrisentaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä pääasiassa sappeen metaboloituttuaan ensin maksassa ja/tai ekstrahepaattisesti. Noin 22 %:a suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta. 3,3 %:a annoksesta on muuttumatonta ambrisentaania. Puoliintumisaika plasmassa vaihtelee ihmisellä 13,6 tunnista 16,5 tuntiin.

Erytispotilasryhmät

Terveillä vapaaehtoisilla ja pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli tai ikä ei merkittävästi vaikuttanut ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ambrisentaani ei metaboloitu merkitsevästi munuaisissa tai erityi munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä kovariantti, joka vaikuttaa ambrisentaanin oraaliseen puhdistumaan. Oraalisen puhdistuman pieneneminen on kuitenkin vaatimatonta (20–40 %:a) potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Siksi sillä ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Ambrisentaanin päämetaboliareitit ovat glukuronisaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappeen. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä altistumista (C_{max} ja AUC) ambrisentaanille. Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä oraalisen puhdistuman osoitettiin vähenevän bilirubiinipitoisuuden kohotessa. Bilirubiinipitoisuuden vaikutuksen suuruus on kuitenkin kohtalainen (verrattuna tyypilliseen potilaaseen, jolla bilirubiini on 10,3 mikromol/l [0,6 mg/dl], ja potilaalla, jolla bilirubiini on noussut arvoon 77,0 mikromol/l [4,5 mg/dl], olisi noin 30 %:a pienempi ambrisentaanin oraalinen puhdistuma). Ambrisentaanin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä), ei ole tutkittu. Siksi ambrisentaanihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan toiminnanvajausta tai kliinisesti merkitsevä maksan aminotransferaasiarvojen nousu ($>3 \times \text{ULN}$, viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaisesta farmakologisesta luokkavaikutuksesta johtuen suuri kerta-annos ambrisentaania (esim. yliannostus) saattaa laskea valtimopainetta ja mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota ja oireita, jotka liittyvät vasodilataatioon.

Ambrisentaani ei inhiboi sappihappojen kuljetusta eikä ole ilmeisen maksatoksisista.

Inflammaatioita ja muutoksia nenäontelon epiteelissä havaittiin annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti jyrsijöille altistuksella, joka oli ihmisen terapeuttista altistusta pienempi. Lievää inflammatorista vastetta havaittiin koirissa annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti 20 kertaa suuremmalla altistuksella kuin potilailla havaitut altistukset.

Ambrisentaanilla hoidetuilla rotilla havaittiin seualokeroston luun hyperplasiaa altistustasoilla, jotka vastasivat kolminkertaista altistusta kliiniseen AUC:hen verrattuna. Ambrisentaania saaneilla hiirillä tai koirilla ei havaittu nenän luiden hyperplasiaa. Muista yhdisteistä saadun kokemuksen perusteella seualuiden hyperplasia on rotalla tunnettu vaste nenätulehdukselle.

In vitro -testeissä nisäkkään soluilla ambrisentaani oli klastogeenista suurilla pitoisuuksilla. Ambrisentaanin mutageenisuudesta tai genotoksisista vaikutuksista ei saatu viitteitä bakteereilla tehdyssä testeissä tai kahdessa jyrsijöille tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa.

Karsinogeenisesta potentiaalista ei saatu viitteitä rotilla ja hiirillä kaksi vuotta kestäneissä oraalisisissa tutkimuksissa. Rintarauhasen hyvänlaatuiset fibroadenoomat lisääntyivät hieman vain suurimmilla annoksilla urosrotilla. Urosrotilla systeeminen altistuminen ambrisentaanille tällä annoksella (perustuu vakaan tilan AUC-arvoon) oli kuusinkertainen siihen nähden, mikä saavutettiin kliinisessä käytössä ihmisille antamalla 10 mg vuorokaudessa.

Oraalisissa toistuvien annosten toksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksissa koirasrotilla ja -hiirillä havaittiin tubulaarista atrofiaa kiveksissä, joskus aspermiaan liittyen ilman turvallisuusmarginaalia. Muutokset kiveksissä eivät parantuneet täysin arvioitujen lääkkeettömien ajanjaksojen aikana. Koirilla tehdyissä 39 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu muutoksia kiveksissä, kun altistus vastasi 35-kertaista altistumista ihmisen AUC-arvoon nähden. Rottauroksilla ambrisentaanin ei havaittu vaikuttavan siittiöiden liikkuvuuteen millään tutkituilla annoksilla (ad 300 mg/kg/vuorokausi). Morfologisesti normaalien siittiöiden määrässä havaittiin pientä ($< 10\%$) laskua annoksella 300 mg/kg/vuorokausi, mutta ei annoksella 100 mg/kg/vuorokausi (yli yhdeksänkertainen altistus verrattuna normaalialtistukseen annoksella 10 mg/vuorokausi). Ambrisentaanin vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Ambrisentaanin on osoitettu olevan teratogeenista rotille ja kaneille. Alaleukaluun, kielen ja/tai suulaen epämuodostumia havaittiin kaikilla tutkituilla annoksilla. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin lisäksi suurempi ilmaantuvuus koskien kammioväliseinäaukkoja, vartalon verisuonien kehityshäiriöitä, kilpirauhasen ja kateenkorvan poikkeavuuksia, kitaluun luutumista sekä napavaltimon

sijaintia virtsarakon vasemmalla puolella oikean puolen sijasta. Teratogeenisuuden epäillään olevan endoteliinireseptoriantagonistien luokkavaikutus.

Ambrisentaanin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheesta imetyksen loppuun asti aiheutti haittavaikutuksia emon käyttäytymisessä ja jälkeläisten heikentynyttä lisääntymiskykyä (pienet kivekset ruumiinavauksessa) sekä lisäsi poikaskuolleisuutta. Annettu annos vastasi kolmekertaista altistusta AUC-arvoon nähden korkeimmalla ihmiselle suositellulla annoksella.

Nuorilla rotilla abrisentaania annosteltiin suun kautta kerran päivässä syntymänjälkeisinä päivinä 7-26, -36 tai -62. Aivojen painon pienenemistä (-3 % – -8 %), johon ei liittynyt morfologisia tai neurobehavioraalisia muutoksia, esiintyi hengitysäänien, apnean tai hypoksian havaitsemisen jälkeen. Nämä vaikutukset esiintyivät noin 1,8–7-kertaisella altistuksella ihmislasten (9–15 vuotiaiden) 10 mg:n altistukseen verrattuna, AUC-arvoon perustuen. Täyttä ymmärrystä tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä pediatrialle populaatiolle ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E570)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (osittain hydrolysoitu)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki (E553b)

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

PVC/PVdC-läpipainopakkaukset

Pakkauksissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää noin 52 mg laktoosia ja 20 mikrogrammaa alluranpunaista AC alumiinilakkaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella ”AN1”. Pituus on noin 9,9 mm ja leveys noin 4,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ambrisentan Mylan on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluvien aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoitoon, mukaan lukien käyttö yhdistelmähoitona (ks. kohta 5.1). Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ambrisentaanimonoterapia

Ambrisentan Mylan otetaan suun kautta. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen.

Ambrisentaani yhdessä tadalafiilin kanssa

Kun Ambrisentan Mylan -valmistetta käytetään yhdessä tadalafiilin kanssa, Ambrisentan Mylan -annos nostetaan 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

AMBITION-tutkimuksessa potilaat saivat 5 mg ambrisentaania vuorokaudessa ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos suurennettiin 10 mg:aan siedettävyydestä riippuen (ks. kohta 5.1). Kun lääkettä käytettiin yhdessä tadalafiilin kanssa, aloitusannos oli 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Siedettävyydestä riippuen tadalafiiliannos suurennettiin 40 mg:aan 4 viikon kuluttua ja ambrisentaaniannos suurennettiin 10 mg:aan 8 viikon kuluttua. Tämä toteutui yli 90 %:lla potilaista. Annoksia voitiin myös pienentää siedettävyydestä riippuen.

Käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että ambrisentaani-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei liity pulmonaalihypertension pahenemista.

Ambrisentaaniannos on rajoitettava määrään 5 mg kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Kokemukset ambrisentaanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ovat vähäiset. Hoito on aloitettava varovasti näille potilaille, ja potilaista on huolehdittava erityisesti, jos ambrisentaaniannosta suurennetaan määrään 10 mg.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ambrisentaania ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (joilla on maksakirroosi tai ei ole sitä). Maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa suurentavan ambrisentaanialtistusta (C_{\max} ja AUC) johtuen siitä, että päämetaboliareitit ovat glukuronidaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappinesteen mukana. Siksi ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kliinisesti merkittävät, kohonneet maksan aminotransferaasiarvot (yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan [upper normal limit, ULN] verrattuna, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä ietoja ei ole saatavilla (katso kohta 5.3 saatavilla olevista tiedoista nuorilla eläimillä).

Antotapa

Tabletin nielemistä kokonaisena suositellaan, ja se voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. On suositeltavaa, että tablettia ei jaeta, murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä) (ks. kohta 4.2).

Maksan aminotransferaasien lähtöarvot (aspartaattiaminotransferaasi ASAT ja/tai alaniininaminotransferaasi ALAT) > 3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), johon voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambrisentaania ei ole tutkittu riittävästi hyöty/haitta-suhteen arvioimiseksi WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden osalta.

Ambrisentaanin tehoa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu WHO:n toimintakykyluokkaan IV kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaitten osalta. Hoitoa, jota suositellaan taudin vaikeassa vaiheessa (esim. epoprostenolia), on harkittava, jos potilaan kliininen tila huononee.

Maksan toiminta

Pulmonaalihypertensiopotilailla on esiintynyt maksan toiminnan poikkeavuuksia. Autoimmuunihepatiittiin liittyvät tapaukset, kuten mahdollinen olemassa olevan autoimmuunihepatiitin paheneminen, maksavaurio ja mahdollisesti hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua, on havaittu ambrisentaania käytettäessä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi maksan aminotransferaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) on mitattava ennen ambrisentaanihoidon aloittamista ja hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla ALAT- ja/tai ASAT-lähtöarvot ovat $> 3 \times \text{ULN}$ (viitearvojen ylärajan, ks. kohta 4.3).

Maksavaurion merkkejä on seurattava potilailta, ja ALAT- ja ASAT-arvojen kuukausittaista seuranta suositellaan. Jos potilaalla ilmenee pysyvä selittämätön kliinisesti merkitsevä ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousuun liittyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus), ambrisentaanihoito on keskeytettävä.

Potilailla, joilla ei ilmene maksavaurion kliinisiä oireita tai keltaisuutta, ambrisentaanin aloittamista uudelleen voidaan harkita maksaentsyymiarvojen palaututtua normaalille tasolle. On suositeltavaa kääntyä maksasairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistihoidon (ERA), myös ambrisentaanin käyttöön, on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pienenemistä. Suurin osa pienentymisistä havaittiin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen hemoglobiinipitoisuus yleensä vakiintui. Hemoglobiinipitoisuuden keskiarvoinen lasku lähtötasoon verrattuna (vaihteluväli 9–12 g/l [0,9–1,2 g/dl]) kesti pisimmillään neljänteen vuoteen asti avoimessa pitkäaikaisessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.8).

Ambrisentaanihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia. Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvojen mittaamista suositellaan ambrisentaanihoidon aikana esimerkiksi kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen määrääjain vallitsevan kliinisen käytännön mukaan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa havaitaan kliinisesti merkitsevää pienenemistä ja muut syyt poissuljetaan, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Anemian ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä talafafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 15 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä anemian ilmaantuvuus oli 7 % ja talafafiilimonoterapian yhteydessä 11 %.

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Endoteliinireseptoriantagonistien kuten ambrisentaanin on havaittu aiheuttaneen perifeeristä turvotusta. Kliinisissä tutkimuksissa ambrisentaanilla havaittu perifeerinen turvotus oli useimmissa tapauksissa luonteeltaan lievää tai kohtalaista. Sitä saattaa esiintyä enemmän ja vakavampana 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä turvotusta raportoitiin useammin 10 mg:n ambrisentaaniannokseen liittyen (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeen on saatu raportteja nesteen kerääntymisestä tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitua viikkojen kuluttua ambrisentaanihoidon aloittamisesta. Joissakin tapauksissa on

tarvittu hoitoa diureetilla tai nesteytyksen tai dekompensoituneen sydämen vajaatoiminnan hoitoa sairaalassa. Jos potilaalla on aikaisempi nesteytymäärä, se on hoidettava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti ennen ambrisentaanihoidon aloittamista.

Jos nestettä kertyy kliinisesti merkitsevästi ambrisentaanihoidon aikana riippumatta siitä, liittyykö siihen painonnousua vai ei, lisäarviointi syyn (kuten ambrisentaani tai taustalla oleva sydämen vajaatoiminta) selvittämiseksi on aloitettava. Mahdollinen erityishoidon tarve tai ambrisentaanihoidon keskeyttämisen tarve tulee arvioida. Perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 45 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli 38 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 28 %. Perifeeristä turvotusta esiintyi tavallisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentan Mylan -hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hoitoa edeltäneen raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. On harkittava kääntymistä naistentautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen, jos on epäilystä siitä, millaista ehkäisyneuvontaa yksittäiselle potilaalle tulisi antaa. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Keuhkolaskimoahtautuma

Keuhkoedeemaa on raportoitu keuhkolaskimoahtautumaa sairastavilla potilailla vasodilatoivien lääkevalmisteiden, esim. endoteelireseptorin antagonistien käytön yhteydessä. Siksi mahdollista keuhkolaskimoahtautumaa on epäiltävä, jos potilaille kehittyy akuutti keuhkoedeema ambrisentaanihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Apuaineet

Ambrisentan Mylan -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Ambrisentan Mylan -tabletit sisältävät atsoväriainetta alluranpunaista AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ambrisentan Mylan -tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ambrisentaani ei inhiboi eikä indusoi I tai II vaiheen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla ei-kliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Siksi ambrisentaanin uskotaan muuttavan näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden profiilia vain vähän.

Ambrisentaanin mahdollista kykyä indusoida CYP3A4:n aktiivisuutta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset viittasivat siihen, ettei ambrisentaani indusoi CYP3A4-isoentsyymiä.

Siklosporiini A

Kun ambrisentaanin annossa terveille vapaaehtoisille saavutettiin vakaa tila ja sitä annettiin samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa, tämä johti kaksinkertaiseen altistumiseen ambrisentaanille. Tämä voi johtua siitä, että siklosporiini A estää ambrisentaanin farmakokinetiikkaan osallistuvia transportteita ja metaboloivia entsyymejä. Siksi ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaaniannoksilla ei ollut vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole aiheellista muuttaa.

Rifampisiini

Rifampisiinin (orgaanisen anionikuljettajaproteiinin [OATP:n] estäjä, voimakas CYP3A- ja 2C19-entsyymien indusoija, Pgp:n ja uridiinidifosfoglukuronosyyli transferaasien [UGT:en] indusoija) samanaikaiseen antoon liittyi ohimenevä (noin kaksinkertainen) ambrisentaanin altistuksen kasvu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin aloitusannokset. Kahdeksanteen päivään mennessä rifampisiinin annolla vakaassa tilassa ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteraasiestäjät

Ambrisentaanin samanaikainen käyttö fosfodiesteraasiestäjän, joko sildenafiliin tai tadalafiilin, kanssa (molemmat ovat CYP3A4:n substraatteja) terveillä vapaaehtoisilla ei vaikuttanut fosfodiesteraasiestäjän tai ambrisentaanin farmakokinetiikkaan merkitsevästi (ks. kohta 5.2).

Muut kohdennetut pulmonaalihypertensiohoidot

Yhdessä muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. prostanoidien ja liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien) kanssa ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta ei ole erikseen tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pulmonaalihypertensiotilailta (ks. kohta 5.1). Tiedossa olevien biotransformaatiotietojen perusteella valmisteella ei ole odotettavissa erityisiä yhteisvaikutuksia liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien eikä prostanoidien kanssa (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä näiden lääkkeiden kanssa ei kuitenkaan ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Kun ambrisentaania annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kliinisessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille, joilla vakaa tila oli saavutettu, sillä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta kertaannoksena annetun oraalisen ehkäisyvalmisteen (yhdistelmävalmisteena etinyyliestradiolia ja noretindronia) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Tämän farmakokineettisen tutkimuksen perusteella ambrisentaanin ei odoteta merkitsevästi vaikuttavan altistumiseen estrogeenia tai progestiinia sisältäville ehkäisyvalmisteille.

Varfariini

Ambrisentaani ei vaikuttanut varfariinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tai varfariinin antikoagulaatioaktiivisuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.2). Myöskään varfariinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin farmakokinetiikkaan. Lisäksi ambrisentaanilla ei ollut kokonaisvaikutusta varfariinityypin antikoagulantin viikkoannokseen, protrombiiniaikaan (PT) ja INR-arvoon (international normalized ratio) potilailta.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia (voimakas CYP3A4-inhibiittori) annettiin ja vakaa tila oli saavutettu, se ei johtanut kliinisesti merkitsevään altistumisen lisääntymiseen ambrisentaanille (ks. kohta 5.2).

Ambrisentaanin vaikutus ksenobioottien transporttereihin

Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla annettuna ambrisentaani ei vaikuta inhiboivasti ihmisen transporttereihin kuten P-glykoproteiiniin (Pgp), rintasyöpäresistenssiproteiiniin (BCRP), monilääkeresistenssiproteiiniin isoentsyymi-2:een (MRP2), sappisuolojen kuljettajaan (BSEP), orgaanisten anionien kuljettajaproteiineihin (OATP1B1 ja OATP1B3) tai natriumriippuvaiseen taurokolaatti ko-transportteriin (NTCP) *in vitro*.

Ambrisentaani on Pgp-välitteisen effluksin substraatti.

In vitro-tutkimukset rotan maksasoluilla osoittivat myös, että ambrisentaani ei indusoinut Pgp-, BSEP- tai MRP2-proteiinien ekspressiota.

Kun ambrisentaania annettiin terveille vapaaehtoisille vakaan tilan tutkimuksessa, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kerta-annoksena annetun digoksiinin (Pgp:n substraatti) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain.

Raskaus

Ambrisentaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeet ovat osoittaneet ambrisentaanin olevan teratogeenista. Kokemusta ihmisten hoidosta ei ole.

Ambrisentaania käyttäville naisille on kerrottava sikiövaurion riskistä. Vaihtoehtoinen hoito on aloitettava, jos raskaus todetaan (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ambrisentaani ihmisen rintamaitoon. Ambrisentaanin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Siksi imetys on vasta-aiheista ambrisentaania saaville naisille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pitkäkestoiseen endoteliinireseptoriantagonistihoitoon, myös ambrisentaaniin, on yhdistetty tubulaarisen atrofian kehittyminen kiveksiin eläimille (ks. kohta 5.3). Vaikka ARIES-E-tutkimuksessa ei saatu selvää näyttöä ambrisentaanin haitallisesta vaikutuksesta siemennesteen määrään pitkäkestoisessa altistuksessa, jatkuvaan ambrisentaanin antoon liittyi muutoksia spermatogeneesin merkkiaineissa. Plasman inhibiini-B-pitoisuuden pienenemistä ja plasman FSH-pitoisuuden suurenemistä havaittiin. Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta, mutta spermatogeneesin heikkenemistä ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa pitkäkestoiseen ambrisentaanin antoon ei liittynyt muutosta plasman testosteronipitoisuudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ambrisentaanilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja ambrisentaanin haittavaikutusprofiili (kuten verenpaineen lasku, huimaus, heikotus, uupumus) on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan suoriutumista tehtävissä, jotka vaativat arvostelukykyyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja (ks. kohta 4.8). Potilaiden on tiedostettava kuinka ambrisentaani vaikuttaa heihin ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Monoterapiana ja/tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytetyn ambrisentaanin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200:lla pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla (ks. kohta 5.1). 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa esiintyneet haittavaikutukset on esitetty alla elinryhmittäin haittavaikutuksen yleisyyden mukaan. Alla esitetään myös tiedot pidempikestoisista ei-lumekontrolloiduista tutkimuksista (ARIES-E ja AMBITION [yhdessä tadalafiilin kanssa]). Pitkäaikaisessa käytössä tai ambrisentaanin ja tadalafiilin yhteiskäytössä ei havaittu aiemmin toteamattomia haittavaikutuksia. Pidemmissä kontrolloimattomissa tutkimuksissa (keskimääräinen havaintoaika 79 viikkoa) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Tavanomaisesta lääketurvatoiminnasta saadut tiedot on esitetty taulukossa.

Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen ja päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni) olivat yleisimmät ambrisentaanin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista. Suuremmalla 10 mg:n annoksella näitä haittoja ilmeni useammin ja perifeerinen turvotus oli lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeampaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailta (ks. kohta 4.4).

Taulukointi haittavaikutuksista

Ilmaantuvuus on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa ilmaantuvuusluokka on suuremman ambrisentaaniannoksen mukainen. Esiintymistiheys ei ota huomioon muiden tekijöiden osuutta, kuten vaihtelua tutkimusten kestoissa, potilaan terveydentilaa ja potilaan ominaispiirteitä lähtötasolla. Kliinisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutusten ilmaantuvuudet eivät välttämättä kuvasta haittojen ilmaantuvuutta normaalin kliinisen hoidon aikana. Kussakin ilmaantuvuusryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavuuden perusteella.

	Ambrisentaani (ARIES-C ja markkinoille tulon jälkeiset tiedot)	Ambrisentaani (AMBITION ja ARIES-E)	Yhdessä tadalafiilin kanssa (AMBITION)
<i>Veri ja imukudos</i>			
Anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo)	Yleinen ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Yliherkkyysoireet (kuten angioedeema, ihottuma, kutina)	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<i>Hermosto</i>			

Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni)	Hyvin yleinen ²	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huimaus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Silmät</i>			
Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen	Tuntematon ⁴	Yleinen	Yleinen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
Tinnitus	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Yleinen
Äkillinen kuulon heikkeneminen	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Melko harvinainen
<i>Sydän</i>			
Sydämen vajaatoiminta	Yleinen ⁵	Yleinen	Yleinen
Sydämentykytys	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Verisuonisto</i>			
Hypotensio	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Punastuminen	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Synkopee	Melko harvinainen ³	Yleinen	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
Nenäverenvuoto	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Hengenahdistus	Yleinen ^{3,6}	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ylähengitysteiden (esim. nenä, sinus) tukkoisuus, sinuiitti, nenänielun tulehdus, nuha	Yleinen ⁷		
Nenänielun tulehdus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sinuiitti, nuha		Yleinen	Yleinen
Nenän tukkoisuus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Yleinen ³		
Pahoinvointi		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Oksentelu		Yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>			
Maksavaurio (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Autoimmuunihepatiitti (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Kohonneet maksan transaminaasiarvot	Yleinen ³	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
Ihottuma	Ei ilmoitettu	Yleinen ⁹	Yleinen ⁹

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen elimistöön	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Voimattomuus	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Uupumus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

¹ Katso kohta ”*Kuvaus valituista haittavaikutuksista*”.

² Päänsärkyä esiintyi useammin, kun ambrisentaania annettiin 10 mg.

³ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan ja yleisyys perustuu saatuun kokemukseen lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

⁴ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan.

⁵ Suurimpaan osaan raportoiduista sydämen vajaatoimintatapauksista liittyi nesteretentiota. Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan, yleisyys perustuu tilastolliseen mallintamiseen lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista.

⁶ Tapauksia hengenahdistuksen pahenemisesta, joiden etiologia on epäselvä, on raportoitu pian ambrisentaanihoidon aloittamisen jälkeen.

⁷ Nenän tukkoisuuden ilmaantuvuus riippui ambrisentaaniannoksesta hoidon aikana.

⁸ Ambrisentaanihoidon aikana on raportoitu autoimmunihepatiittitapauksia, mukaan lukien tapauksia autoimmunihepatiitin pahenemisesta sekä maksavaurioista.

⁹ Ihottuma-termi kattaa punoittavan ihottuman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Pienentynyt hemoglobiiniarvo

Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.4). Hemoglobiiniarvon pienenemistä (anemiaa) ilmeni useammin 10 mg:n ambrisentaaniannoksella. 12 viikkoa kestäneiden III vaiheen kliinisten tutkimusten aikana hemoglobiinin keskiarvot pienenivät ambrisentaaniryhmien potilailla. Tämä havaittiin jo neljännellä viikolla -8,3 g/l (-0,83 g/dl). Keskimääräiset muutokset lähtötasolta näyttivät tasoittuvan seuraavien kahdeksan viikon aikana. Kokonaisuudessaan 17 potilaalla (6,5 %) ambrisentaanihoitoryhmässä hemoglobiiniarvo laski ≥ 15 % lähtötasolta ja alle normaalin arvon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta pulmonaalihypertensiota sairastavista potilaista, jotka olisivat saaneet ambrisentaania yli 10 mg:n vuorokausiannoksina, ei ole. Terveillä vapaaehtoisilla 50 mg:n tai 100 mg:n kertaannokseen (5–10-kertainen suositusten mukaiseen annokseen verrattuna) liittyi päänsärkyä, punastumista, huimausta, pahoinvointia ja nenän tukkoisuutta.

Vaikutusmekanismista johtuen ambrisentaanin yliannostus voisi mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota (ks. kohta 5.3). Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidoa. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX02

Vaikutusmekanismi

Ambrisentaani on propionihappojohdannainen, joka suun kautta otettuna on aktiivinen ET_A-selektiivinen endoteliinireseptoriantagonisti. Endoteliinillä on merkittävä osa pulmonaalihypertension patofysiologiassa.

Ambrisentaani on voimakas (Ki 0,016 nM) ja erittäin selektiivinen ET_A-reseptorin antagonisti (selektiivisyys ET_A-reseptoriin noin 4 000-kertainen verrattuna ET_B-reseptoriin). Ambrisentaani salpaa ET_A-reseptorialatyyppejä. Näitä reseptoreita on pääasiassa verisuonten sileissä lihassoluissa ja sydänlihassoluissa. Salpaus estää endoteliinin välittämän toisiolähettiläjäjärjestelmän aktivoitumisen. Aktivoituminen johtaa vasokonstriktioon ja sileiden lihassolujen lisääntymiseen. Ambrisentaanin selektiivisyys ET_A-reseptoreihin on suurempi kuin ET_B-reseptoreihin. Siksi ET_B-reseptoreiden välittämän vasodilataattoreiden (typpioksidin ja prostasykliinin) tuotannon odotetaan säilyvän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmistetta tutkittiin kahdessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, III:n faasin monikeskustutkimuksessa (ARIES-1 ja -2). ARIES-1-tutkimuksessa, johon osallistui 201 potilasta, verrattiin ambrisentaanin 5 mg:n ja 10 mg:n annosta lumelääkkeeseen. ARIES-2:ssa, jossa oli mukana 192 potilasta, verrattiin ambrisentaania annoksilla 2,5 mg ja 5 mg lumelääkkeeseen. Kummassakin tutkimuksessa ambrisentaani lisättiin potilaiden tuki-/peruslääkitykseen, johon saattoi kuulua digoksiini, antikoagulantteja, diureetteja, happea ja vasodilatoreita (kalsiumkanavan salpaajia, ACE:n estäjiä). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli idiopaattinen tai sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (PAH-CTD). Suurimmalla osalla potilaista oli WHO:n toimintakykyluokan II (38,4 %) tai luokan III (55,0 %) oireita. Potilaita, joilla oli maksasairaus (maksakirroosi tai kliinisesti merkittävästi nousseet aminotransferaasiarvot) tai muu hoito pulmonaalihypertensioon (esim. prostanooidihoito), ei otettu tutkimukseen. Näissä tutkimuksissa ei arvioitu hemodynaamisia parametreja.

Faasin III tutkimuksissa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin kuormituksen siedon parantuminen lähtötilanteesta viikkoon 12. Se arvioitiin kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa (6MWD) tapahtuneena muutoksena. Molemmista tutkimuksista ambrisentaanihoito paransi merkittävästi kuuden minuutin kävelytestin tuloksia kaikilla ambrisentaaniannoksilla.

Verrattuna lähtötasoon viikolla 12, lumekorjattu paraneminen kuuden minuutin kävelymatkan keskiarvoissa oli 30,6 m (95 %:n luottamusväli 2,9–58,3, p = 0,008) ARIES-1-tutkimuksessa ja 59,4 m (95 %:n luottamusväli 29,6–89,3 p < 0,001) 5 mg:aa saaneilla potilailla ARIES-2-tutkimuksessa. ARIES-1-tutkimuksessa 10 mg:n annosta saaneilla potilailla viikolla 12 kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu paraneminen oli keskimäärin 51,4 m (95 %:n luottamusväli 26,6–76,2, p < 0,001).

Faasin III tutkimuksista tehtiin ennalta määritetty yhdistetty analyysi (ARIES-C). Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu piteneminen oli 44,6 m (95 %:n luottamusväli 24,3–64,9, p < 0,001) 5 mg:n annoksella ja 52,5 m (95 %:n luottamusväli 28,8–76,2 m, p < 0,001) 10 mg:n annoksella.

ARIES-2:ssa (yhdistetyt annosryhmät) ambrisentaanihoito viivästytti merkittävästi kliinisen tilan huononemista pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001). Riskitiheyssuhteessa nähtiin 80 %:n lasku (95 %:n luottamusväli 47 %:sta 92 %:iin). Kliinisen tilan

huononemiseen otettiin mukaan mm. kuolema, keuhkonsiirto, sairaalaan joutuminen pulmonaalihypertension vuoksi, atriaalinen septostomia, muiden pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden lisääminen ja ennenaikainen hoidon keskeyttämistarve. Fyysisen suorituskyvyn SF-36 Health Survey -asteikon mukaan yhdistetyissä annosryhmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä kasvu ($3,41 \pm 6,96$) verrattuna lumelääkkeeseen ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Ambrisentaanihoito johti tilastollisesti merkitsevään Borg Dyspnea Indeksien (BDI) paranemiseen viikolla 12 (lumekorjattu BDI-arvo oli $-1,1$ [95 %:n luottamusväli $-1,8 - -0,4$, $p = 0,019$, yhdistetyt annosryhmät]).

Pitkäaikaistulokset

ARIES-1- ja -2-tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat halutessaan osallistua avoimeen pitkäaikaiseen ARIES-E-jatkotutkimukseen ($n = 383$). Yhdistetty keskimääräinen altistus kesti noin 145 ± 80 viikkoa. Pitkäaikaisin altistus kesti noin 295 viikkoa. Tämän tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat ambrisentaanin pitkäaikaiseen altistukseen liittyvien haittavaikutusten ilmeneminen ja vakavuus, mukaan lukien maksan toimintakokeiden arvot seerumissa. Tässä pitkäaikaisessa ambrisentaanialtistustutkimuksessa havaitut turvallisuuslöydökset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia 12 viikkoa kestäneiden lumekontrolloitujen tutkimusten havaintojen kanssa.

Havaittu eloonjäämisen todennäköisyys ambrisentaania saaneilla tutkittavilla (yhdistetyt ambrisentaaniannosryhmät) oli ensimmäisenä vuotena 93 %, toisena vuotena 85 % ja kolmantena vuotena 79 %.

Avoimessa tutkimuksessa (AMB222) arvioitiin ambrisentaanin vaikutusta seerumin aminotransferaasipitoisuuksien nousuun 36 potilaalla, jotka olivat aiemmin lopettaneet hoidon toisella endoteliinireseptoriantagonistilla aminotransferaasiarvojen poikkeavuuksien vuoksi. Keskimäärin 53 ambrisentaanihoitoviikon aikana kenellekään osallistuneista potilaista ei vahvistettu seerumin ALAT-arvon olevan yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan, joka olisi vaatinut pysyvää hoidon lopettamista. Hoidon aikana ambrisentaanin annosta lisättiin 5 mg:sta 10 mg:aan 50 %:lla potilaista.

Kaikissa faasin II ja III tutkimuksissa (ja niihin liittyvissä avoimissa jatkotutkimuksissa) seerumin aminotransferaasien poikkeavuuksia yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan esiintyi kumulatiivisesti 17:lla 483 tutkimuspotilaasta, kun keskimääräinen altistusaika oli 79,5 viikkoa. Tämä vastaa 2,3 tapausta 100 ambrisentaanipotilasvuotta kohti. Avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-jatkotutkimuksessa kahden vuoden aikana seerumin aminotransferaasiarvojen nousun kehittymisriski yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan ($>3xULN$) oli 3,9 % ambrisentaanilla hoidetuilla potilailla.

Muu kliininen tieto

Faasin II tutkimuksessa (AMB220) havaittiin hemodynaamisten parametrien paranemista 29:llä pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla 12 viikon jälkeen. Keskimääräinen sydänindeksi nousi ja keuhkovaltimon keskipaine ja keskimääräinen keuhkovaltimoresistenssi pienenevät ambrisentaanihoidolla.

Systolisen ja diastolisen verenpaineen laskua on raportoitu ambrisentaanihoidossa. Lumekontrolloiduissa 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa systolinen verenpaine laski lähtötasolta hoidon päättymiseen 3 mm Hg ja diastolinen verenpaine 4,2 mm Hg. Ambrisentaanilla hoidettaessa systolisen ja diastolisen verenpaineen keskimääräinen lasku säilyi pisimmillään neljä vuotta avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-tutkimuksessa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääke-interaktiotutkimuksessa ei ambrisentaanin tai sildenafilin todettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi toistensa farmakokinetiikkaan. Lääkeyhdistelmä oli hyvin siedetty. Potilaita, jotka saivat samanaikaisesti ambrisentaania ja sildenafilia, oli 22 (5,7 %) ARIES-E-tutkimuksessa ja 17 (47 %) AMB222-tutkimuksessa. Muitakaan turvallisuusongelmia ei tunnistettu näiltä potilailta.

Kliininen teho yhdessä tadalafiilin kanssa

Kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, tapahtumalähtöisessä faasin III monikeskustutkimuksessa (AMB112565/AMBITION) verrattiin ensilinjan hoitona käytetyn ambrisentaani- ja tadalafiilyhdistelmähoidon tehoa ambrisentaanimonoterapian ja tadalafiilimonoterapian tehoon. Tutkimuksen 500 aiemmin hoitamattomaa pulmonaalihypertensiopotilasta satunnaistettiin näihin hoitoryhmiin suhteessa 2:1:1. Kukaan ei saanut pelkkää lumelääkettä. Ensisijaisessa analyysissä yhdistelmähoitoryhmää verrattiin yhdistettyihin monoterapiaryhmiin. Lisäksi tehtiin tutkimusta tukevia vertailuja, joissa yhdistelmähoitoryhmää verrattiin erikseen kumpaankin monoterapiaryhmään. Potilaat, joilla oli merkittävä anemia, nesteretentiota tai harvinaisia verkkokalvosairauksia, suljettiin pois tutkijoiden arvioinnin mukaisesti. Potilaat, joiden ALAT- ja ASAT-arvot olivat lähtötilanteessa yli 2 x ULN (viitearvojen ylärajan), suljettiin myös pois.

Lähtötilanteessa 96 % potilaista ei ollut saanut aiemmin mitään kohdennettua pulmonaalihypertension hoitoa. Mediaaniaika diagnoosista tutkimukseen ottoon oli 22 vuorokautta. Potilaat saivat aluksi 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Jos siedettävyysoongelmia ei ollut, tadalafiiliannos titrattiin 40 mg:aan viikolla 4 ja ambrisentaaniannos 10 mg:aan viikolla 8. Kaksoissokkoutetun yhdistelmähoidon mediaanikesto oli yli 1,5 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumiseen, joka määriteltiin seuraavasti:

- kuolema tai
- sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi,
- taudin eteneminen,
- riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste.

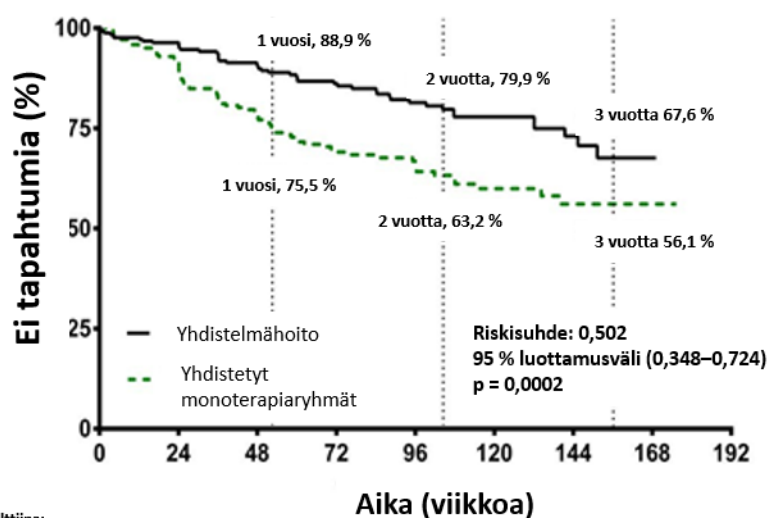
Potilaiden keski-ikä oli 54 vuotta (keskihajonta 15; vaihteluväli 18–75 vuotta). Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa II (31 %) tai III (69 %). Tutkimuspopulaatiossa pulmonaalihypertension yleisin syy oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio (56 %). Seuraavaksi yleisimmät syyt olivat sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (37 %), lääkkeisiin, pähteisiin tai toksiineihin liittyvä pulmonaalihypertensio (3 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio (2 %) ja HIV (2 %). Potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II tai III, 6 minuutin kävelymatkan keskiarvo oli lähtötilanteessa 353 metriä.

Hoidon päätetapahtumat

Yhdistelmähoito pienensi riskiä hoidon epäonnistumiseen viimeiseen arviointikäyntiin mennessä 50 % (riskisuhde [HR] 0,502; 95 %:n luottamusväli 0,348–0,724; p = 0,0002) verrattuna yhdistettyihin monoterapiaryhmiin (kuva 1 ja taulukko 1). Hoidon vaikutus näkyi etenkin sairaalahoitojen vähenemisenä 63 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä. Vaikutus tuli esiin varhain ja oli pitkäkestoinen. Yhdistelmähoidon teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen verrattuna yksittäisiin monoterapiaryhmiin sekä iän, etnisen taustan, maantieteellisen alueen ja etiologian (idiopaattinen/perinnöllinen pulmonaalihypertensio ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio) mukaan määritellyissä alaryhmissä. Vaikutus oli merkitsevä sekä toimintakykyluokassa II että luokassa III.

Kuva 1

Aika kliiniseen hoidon epäonnistumiseen



Riskille alttiina:

	0-24	24-48	48-72	72-96	96-120	120-144	144-168	168-192
Yhdistelmähoito	253	229	186	145	106	71	36	4
Yhdistetyt monoterapiaryhmät	247	209	155	108	77	49	25	5

Taulukko 1

	Ambrisentaani + tadalafiili (N = 253)	Yhdistetyt monoterapiaryhmät (N = 247)	Ambrisentaani-monoterapia (N = 126)	Tadalafiili-monoterapia (N = 121)
Aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumistapahtumaan (vahvistetut tapahtumat)				
Kliininen hoidon epäonnistuminen, määrä (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,502 (0,348–0,724)	0,477 (0,314–0,723)	0,528 (0,338–0,827)
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	0,0004	0,0045
Ensimmäinen kliininen hoidon epäonnistumistapahtuma tapahtumatyypeittäin (vahvistetut tapahtumat)				
Kuolema (kaikki syyt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Taudin eteneminen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Aika ensimmäiseen sairaalahoitoon pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi (vahvistetut tapahtumat)				
Ensimmäinen sairaalahoito, määrä (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,372	0,323	0,442
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	< 0,0001	0,0124

Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaiset päätetapahtumat testattiin:

Taulukko 2

Toissijaiset päätetapahtumat (muutos lähtötilanteesta viikolle 24)	Ambrisentaani + tadalafiili	Yhdistetyt monoterapia-ryhmät	Ero ja luottamusväli	p-arvo
NT-proBNP (arvon alenema, %)	-67,2	-50,4	ero, % -33,8; 95 %:n luottamusväli: -44,8–(-20,7)	p < 0,0001
Tyydyttävä kliininen vaste viikolla 24, % potilaista	39	29	Ristitulosuhde (OR) 1,56: 95 %:n luottamusväli: 1,05–2,32	p = 0,026
6 minuutin kävelymatka (metriä, mediaanimuutos)	49,0	23,8	22,75 m; 95 %:n luottamusväli: 12,00–33,50	p < 0,0001

Idiopaattinen keuhkofibroosi

On tehty tutkimus 492:lla idiopaattista keuhkofibroosia (IPF) sairastavalla potilaalla (ambrisentaani N = 329, lume N = 163), joista 11 %:lla oli sekundaarinen pulmonaalihypertensio (WHO:n ryhmä 3). Tutkimus lopetettiin alkuvaiheessa, kun huomattiin, että primaarista päätetapahtumaa ei voitaisi saavuttaa (ARTEMIS-IPF-tutkimus). Ambrisentaaniryhmässä havaittiin 90 (27 %) IPF:n pahenemista (mukaan lukien sairaalahoitoon ottamiset hengitysvaikeuksien takia) tai kuolemaa verrattuna 28 tapahtumaan (17 %) lumeryhmässä. Siksi ambrisentaanin käyttö on vasta-aiheista IPF:ää sairastaville potilaille, joilla sairauteen voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ambrisentaani imeytyy ihmisellä nopeasti. Suun kautta otettuna ambrisentaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan tyypillisesti noin 1,5 tunnissa sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen. C_{max} - ja pitoisuuden plasmassa aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvavat suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella. Vakaa tila saavutetaan yleensä neljässä vuorokaudessa toistuvassa annostelussa.

Ruoan vaikutusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla siten, että ambrisentaania annettiin sekä paastotilassa että runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. C_{max} -arvo pieneni 12 %:a, kun taas AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tämä huippupitoisuuden pieneneminen ei ole kliinisesti merkittävää, joten ambrisentaanin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Ambrisentaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* keskimäärin 98,8 %:a ambrisentaanista sitoutui plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta pitoisuuden ollessa 0,2-20 mikrog/ml välillä. Ambrisentaani sitoutuu pääasiassa albumiiniin (96,5 %) ja vähemmässä määrin happamaan alfa₁-glykoproteiiniin.

Punaisissa verisoluissa ambrisentaania on vähän; keskimääräinen veri-plasma-suhde on miehillä 0,57 ja naisilla 0,61.

Biotransformaatio

Ambrisentaani on endoteeliinireseptoriantagonisti (propionihappojohdos), joka ei kuulu sulfonamideihin.

Ambrisentaani glukuronisoituu useiden UGT-isoentsyymien (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) vaikutuksesta muodostaen ambrisentaaniglukuronidia (13 %). Ambrisentaani metaboloituu myös oksidatiivisesti pääasiassa CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP3A5- ja CYP2C19- entsyymien vaikutuksesta muodostaen 4-hydroksimetyyliambrisentaania (21 %), joka glukuronisoituu edelleen 4-hydroksimetyyliambrisentaaniglukuronidiksi (5 %). 4-hydroksimetyyliambrisentaanin affiniteetti ihmisen endoteeliinireseptoreihin on 65 kertaa pienempi kuin ambrisentaanilla. Siksi plasmassa havaituilla 4-hydroksimetyyliambrisentaanin pitoisuuksilla (noin 4 % verrattuna kanta-aineeseen) ei odoteta olevan osuutta ambrisentaanin farmakologiseen vaikutukseen.

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että 300 mikromoolin pitoisuus ambrisentaania aiheutti enintään 50 %:sen inhibition UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7- (enintään 30 %) entsyymien tai sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (enintään 25 %) aktiivisuuteen. Ambrisentaani ei vaikuta kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla inhiivoivasti humaanitransporttereihin kuten Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai NTCP *in vitro*. Ambrisentaani ei myöskään indusoinut MRP-, Pgp- tai BSEP-proteiinien ekspressiota rotan maksasoluissa. Kaiken kaikkiaan *in vitro* -tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (plasman C_{max} -pitoisuus enintään 3,2 mikromoolia) ambrisentaanilla ei olisi vaikutusta UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymeihin tai sytokromi P450 -entsyymeihin 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 tai BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ja NTCP-transporttereihin.

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan tutkittiin 20 terveessä vapaaehtoisessa. Tutkimuksessa annettiin kerta-annos (25 mg) varfariinia ja mitattiin protrombiiniaika (PT) ja INR. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai -dynamiikkaan. Varfariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Sildenafilin (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta ambrisentaanin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan ja ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta sildenafiliin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 19 terveessä vapaaehtoisessa. Sildenafilin C_{max} -arvo nousi 13 %:lla, kun sitä annettiin samanaikaisesti ambrisentaanin kanssa. Sildenafilin, N-desmetyylisildenafilin ja ambrisentaanin farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu muita muutoksia. Sildenafilin C_{max} -arvon lievän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun taladafiilin farmakokinetiikkaan ja taladafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun ambrisentaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 23 terveessä vapaaehtoisessa. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta taladafiilin farmakokinetiikkaan. Taladafiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveessä vapaaehtoisessa. Altistuminen ambrisentaanille mitattiin AUC_(0-inf)- ja C_{max} -arvoina, jotka kasvoivat 35 %:a ja 20 %:a. On epätodennäköistä, että altistuksen muutoksella olisi kliinistä merkitystä. Siksi ambrisentaania voi käyttää ketokonatsolin kanssa samanaikaisesti.

Siklosporiini A:n toistuvan annostuksen (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vaikutusta ambrisentaanin (5 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan, kun vakaa tila oli saavutettu, sekä ambrisentaanin toistuvan annostuksen (5 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta siklosporiini A:n (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Ambrisentaanin C_{\max} -arvo suureni 48 %:a ja $AUC_{(0-t)}$ -arvo suureni 121 %:a toistuvien siklosporiini A -annosten annon yhteydessä. Näiden muutosten perusteella ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaanin annoksilla ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Rifampisiiniin (600 mg kerran vuorokaudessa) akuutin ja toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveissä vapaaehtoisissa. Rifampisiiniin aloitusannosten jälkeen havaittiin ohimenevä ambrisentaanin $AUC_{(0-\tau)}$ -arvon nousu (rifampisiiniin ensimmäisten annosten jälkeen 121 %:a ja 116 %:a toisten annosten jälkeen), mikä luultavasti johtuu rifampisiiniin aiheuttamasta OATP:n estymisestä. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen kahdeksanteen päivään mennessä, kun rifampisiinia annettiin toistuvasti. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg) toistuvan annostuksen vaikutusta digoksiinin (kerta-annoksen) farmakokinetiikkaan tutkittiin 15 terveessä vapaaehtoisessa. Toistuvat ambrisentaaniannokset johtivat lievään digoksiinin AUC_{0-last} -arvojen ja minimipitoisuuksien nousuun sekä digoksiinin C_{\max} -arvon kasvuun 29 %:lla. Digoksiinialtistuksen lisääntymisellä toistuvien ambrisentaanin annosten annon yhteydessä ei katsota olevan kliinistä merkitystä, ja digoksiinin annosta ei ole aiheellista muuttaa (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 12 vuorokauden ajan) vaikutusta kerta-annoksena annetun etinyyliestradiolia (35 mikrog) ja noretindronia (1 mg) sisältävän oraalisen ehkäisyvalmisteeseen farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla naisilla. Etinyyliestradiolin C_{\max} - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvot pienenevät hiukan (8 %:a ja 4 %:a). Noretindronin vastaavat arvot puolestaan suurenevät 13 %:a ja 14 %:a. Altistumisen muutokset etinyyliestradiolille tai noretindronille olivat pieniä. On epätodennäköistä, että muutoksilla olisi kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ambrisentaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä pääasiassa sappeen metaboloituttuaan ensin maksassa ja/tai ekstrahepaattisesti. Noin 22 %:a suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta. 3,3 %:a annoksesta on muuttumatonta ambrisentaania. Puoliintumisaika plasmassa vaihtelee ihmisellä 13,6 tunnista 16,5 tuntiin.

Erytispotilasryhmät

Terveillä vapaaehtoisilla ja pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli tai ikä ei merkittävästi vaikuttanut ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ambrisentaani ei metaboloitu merkittävästi munuaisissa tai erityisesti munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman todettiin olevan tilastollisesti merkittävä kovariantti, joka vaikuttaa ambrisentaanin oraaliseen puhdistumaan. Oraalisen puhdistuman pieneneminen on kuitenkin vaatimatonta (20–40 %) potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Siksi sillä ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Ambrisentaanin päämetaboliareitit ovat glukuronisaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappeen. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä altistumista (C_{max} ja AUC) ambrisentaanille. Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä oraalisen puhdistuman osoitettiin vähenevän bilirubiinipitoisuuden kohotessa. Bilirubiinipitoisuuden vaikutuksen suuruus on kuitenkin kohtalainen (verrattuna tyypilliseen potilaaseen, jolla bilirubiini on 10,3 mikromol/l [0,6 mg/dl], ja potilaalla, jolla bilirubiini on noussut arvoon 77,0 mikromol/l [4,5 mg/dl], olisi noin 30 % pienempi ambrisentaanin oraalinen puhdistuma). Ambrisentaanin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä), ei ole tutkittu. Siksi ambrisentaanihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan toiminnanvajausta tai kliinisesti merkitsevä maksan aminotransferaasiarvojen nousu ($>3 \times \text{ULN}$, viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaisesta farmakologisesta luokkavaikutuksesta johtuen suuri kerta-annos ambrisentaania (esim. yliannostus) saattaa laskea valtimopainetta ja mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota ja oireita, jotka liittyvät vasodilataatioon.

Ambrisentaani ei inhiboi sappihappojen kuljetusta eikä ole ilmeisen maksatoksisista.

Inflammaatioita ja muutoksia nenäontelon epiteelissä havaittiin annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti jyrsijöille altistuksella, joka oli ihmisen terapeuttista altistusta pienempi. Lievää inflammatorista vastetta havaittiin koirissa annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti 20 kertaa suuremmalla altistuksella kuin potilailla havaitut altistukset.

Ambrisentaanilla hoidetuilla rotilla havaittiin seulalokeroston luun hyperplasiaa altistustasoilla, jotka vastasivat kolminkertaista altistusta kliiniseen AUC:hen verrattuna. Ambrisentaania saaneilla hiirillä tai koirilla ei havaittu nenän luiden hyperplasiaa. Muista yhdisteistä saadun kokemuksen perusteella seulaluiden hyperplasia on rotalla tunnettu vaste nenätulehdukselle.

In vitro -testeissä nisäkkään soluilla ambrisentaani oli klastogeenista suurilla pitoisuuksilla. Ambrisentaanin mutageenisuudesta tai genotoksisista vaikutuksista ei saatu viitteitä bakteereilla tehdyssä testeissä tai kahdessa jyrsijöille tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa.

Karsinogeenisesta potentiaalista ei saatu viitteitä rotilla ja hiirillä kaksi vuotta kestäneissä oraalisisissa tutkimuksissa. Rintarauhasen hyvänlaatuiset fibroadenoomat lisääntyivät hieman vain suurimmilla annoksilla urosrotilla. Urosrotilla systeeminen altistuminen ambrisentaanille tällä annoksella (perustuu vakaan tilan AUC-arvoon) oli kuusinkertainen siihen nähden, mikä saavutettiin kliinisessä käytössä ihmisille antamalla 10 mg vuorokaudessa.

Oraalisissa toistuvien annosten toksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksissa koirasrotilla ja -hiirillä havaittiin tubulaarista atrofiaa kiveksissä, joskus aspermiaan liittyen ilman turvallisuusmarginaalia. Muutokset kiveksissä eivät parantuneet täysin arvioitujen lääkkeettömien ajanjaksojen aikana. Koirilla tehdyissä 39 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu muutoksia kiveksissä, kun altistus vastasi 35-kertaista altistumista ihmisen AUC-arvoon nähden. Rottauroksilla ambrisentaanin ei havaittu vaikuttavan siittiöiden liikkuvuuteen millään tutkituilla annoksilla (ad 300 mg/kg/vuorokausi). Morfologisesti normaaliin siittiöiden määrässä havaittiin pientä ($< 10\%$) laskua annoksella 300 mg/kg/vuorokausi, mutta ei annoksella 100 mg/kg/vuorokausi (yli yhdeksänkertainen altistus verrattuna normaali-altistukseen annoksella 10 mg/vuorokausi). Ambrisentaanin vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Ambrisentaanin on osoitettu olevan teratogeenista rotille ja kaneille. Alaleukaluun, kielen ja/tai suulaen epämuodostumia havaittiin kaikilla tutkituilla annoksilla. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin lisäksi suurempi ilmaantuvuus koskien kammioväliseinäaukkoja, vartalon verisuonien kehityshäiriöitä, kilpirauhasen ja kateenkorvan poikkeavuuksia, kitaluun luutumista sekä napavaltimon

sijaintia virtsarakon vasemmalla puolella oikean puolen sijasta. Teratogeenisuuden epäillään olevan endoteliinireseptoriantagonistien luokkavaikutus.

Ambrisentaanin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheesta imetyksen loppuun asti aiheutti haittavaikutuksia emon käyttäytymisessä ja jälkeläisten heikentynyttä lisääntymiskykyä (pienet kivekset ruumiinavauksessa) sekä lisäsi poikaskuolleisuutta. Annettu annos vastasi kolmekertaista altistusta AUC-arvoon nähden korkeimmalla ihmiselle suositellulla annoksella.

Nuorilla rotilla abrisentaania annosteltiin suun kautta kerran päivässä syntymänjälkeisinä päivinä 7-26, -36 tai -62. Aivojen painon pienenemistä (-3 % – -8 %), johon ei liittynyt morfologisia tai neurobehavioraalisia muutoksia, esiintyi hengitysäänien, apnean tai hypoksian havaitsemisen jälkeen. Nämä vaikutukset esiintyivät noin 1,8–7-kertaisella altistuksella ihmislasten (9–15 vuotiaiden) 10 mg:n altistukseen verrattuna, AUC-arvoon perustuen. Täyttä ymmärrystä tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä pediatrialle populaatiolle ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E570)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (osittain hydrolysoitu)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki (E553b)

Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

PVC/PVdC-läpipainopakkaukset

Pakkauksissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa 30x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Generics (UK) Limited,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Iso-Britannia

tai

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava jakelusuunnitelmasta toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa ennen valmisteen markkinoille tuloa eri alueilla. Myyntiluvan haltijan on myös varmistettava, että kaikki potilaat, jotka käyttävät Ambrisentan Mylania, ovat saaneet asianmukaiset koulutusmateriaalit.

- Potilaan muistutuskortti

Potilaan muistutuskortissa on oltava seuraavat tiedot

- Ambrisentan Mylan on teratogeeninen eläimillä.
- Raskaana olevat eivät saa käyttää Ambrisentan Mylania.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä.
- Kuukausittaiset raskaustestit ovat tarpeen.
- Säännölliset maksan toimintakokeet ovat tarpeen, sillä Ambrisentan Mylan voi aiheuttaa maksavaurioita.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129). Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

30x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129). Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

30x1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Ambrisentan Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ambrisentan Mylania
3. Miten Ambrisentan Mylania otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ambrisentan Mylanin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ambrisentan Mylan on ja mihin sitä käytetään

Ambrisentan Mylanin vaikuttava aine on ambrisentaani. Se kuuluu verenpainelääkkeiden lääkeryhmään (käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon).

Sitä käytetään kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon aikuisilla. Tässä taudissa verta sydämestä keuhkoihin kuljettavien verisuonten, keuhkovaltimoiden, verenpaine on kohonnut. Kohonnutta keuhkovaltimopainetta sairastavilla ihmisillä nämä verisuonet ovat kaventuneet ja sydän joutuu tekemään enemmän työtä, jotta veri kulkisi suonten läpi. Tämä aiheuttaa väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

Ambrisentan Mylan laajentaa keuhkovaltimoita, jolloin sydämen on helpompi pumpata verta suonten läpi.

Tämä alentaa verenpainetta ja lievittää oireita.

Ambrisentan Mylania voidaan käyttää myös yhdessä muiden kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ambrisentan Mylania

Älä ota Ambrisentan Mylania:

- jos olet **allerginen** ambrisentaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos olet raskaana, jos suunnittelet raskautta** tai jos **voit tulla raskaaksi**, koska et käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Lue lisää kohdasta ”Raskaus”.
- **jos imetät**. Lue lisää kohdasta ”Imetys”.
- jos sinulla on **maksasairaus**. Keskustele lääkärisi kanssa, joka päättää, onko tämä lääke sinulle sopiva.

- jos sinulla on tuntemattomasta syystä aiheutunut **keuhkojen arpeutuminen** (idiopaattinen keuhkofibroosi).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä, jos sinulla on:

- maksaongelmia
- anemia (alentunut punasolujen määrä veressä)
- nesteen kerääntymisestä aiheutunutta turvotusta käsissä, nilkoissa tai jaloissa (*perifeerinen edeema*)
- keuhkosairaus, jossa keuhkojen laskimot ovat ahtautuneet (*keuhkolaskimoahtaus*).

Lääkäri päättää, onko Ambrisentan Mylan sinulle sopiva lääke.

Tarvitset säännöllisesti verikokeita

Ennen kuin ryhdyt ottamaan Ambrisentan Mylania ja säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana lääkäri otattaa verikokeita tarkastaakseen:

- onko sinulla anemia
- toimiiko maksasi kunnolla.

→ On tärkeää, että käyt säännöllisesti näissä verikokeissa niin kauan kun käytät Ambrisentan Mylania.

Merkkejä maksan toiminnan häiriöstä ovat mm.:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- tumma virtsa
- ihon kutina.

Jos havaitset joitain näistä muutoksista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.**

Lapset ja nuoret

Ambrisentan Mylania ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä valmisteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ambrisentan Mylan

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäri voi joutua muuttamaan Ambrisentan Mylan -annostasi, jos aloitat siklosporiini A:n käytön (lääkeaine, jota käytetään elinsiirron jälkeen tai psoriaasin hoitoon).

Jos käytät rifampisiinia (vaikeiden infektioiden hoitoon tarkoitettu antibiootti), lääkäri seuraa vointiasi, kun aloitat Ambrisentan Mylanin käytön.

Jos käytät muuta keuhkoverenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkevalmistetta (esim. iloprostia, epoprostenolia, sildenafiliä), lääkäri saattaa seurata vointiasi.

→ **Kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotain näistä lääkkeistä.

Raskaus

Ambrisentan Mylan saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta, jos hedelmöitys tapahtuu ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon jälkeen.

→ **Jos on mahdollista, että voisit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää** käyttäessäsi Ambrisentan Mylania. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

→ **Älä ota Ambrisentan Mylania, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.**

→ **Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana** Ambrisentan Mylan -hoidon aikana, **ota yhteys lääkäriin välittömästi.**

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri pyytää tekemään raskaustestin ennen kuin ryhdyt käyttämään tätä lääkettä ja säännöllisesti lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Ambrisentan Mylan äidinmaitoon.

→ **Älä imetä, jos käytät** Ambrisentan Mylania. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Jos olet Ambrisentan Mylania käyttävä mies, on mahdollista, että tämä lääke saattaa vähentää siittiöiden lukumäärää siemennesteessäsi. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä tai tunnet huolta tästä asiasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ambrisentan Mylan voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten verenpaineen laskua, huimausta ja väsymystä (ks. kohta 4), jotka voivat vaikuttaa ajo- tai koneiden käyttökykyysi. Myös sairauteesi liittyvät oireet voivat heikentää ajokykyäsi tai kykyäsi käyttää koneita.

→ **Älä aja tai käytä koneita, jos et voi hyvin.**

Ambrisentan Mylan sisältää laktoosia ja alluranpunaista AC (E129)

Ambrisentan Mylan -tabletit sisältävät pienen määrän sokeria, laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi:

→ **Keskustele lääkärisi kanssa** ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Ambrisentan Mylan -tabletit sisältävät väriainetta alluranpunaista AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (ks. kohta 4).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ambrisentan Mylania otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Ambrisentan Mylania otetaan

Tavanomainen annos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa nostaa annoksen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos käytät siklosporiini A:ta, ota vain yksi 5 mg:n Ambrisentan Mylan -tabletti kerran vuorokaudessa.

Miten Ambrisentan Mylania käytetään

On parasta ottaa tabletti joka päivä aina samaan aikaan. Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kera. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia. Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman sitä.

Jos otat enemmän Ambrisentan Mylania kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, voit saada todennäköisemmin haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä, punoitusta, huimausta, pahoinvointia tai verenpaineen laskua, joka voi aiheuttaa pyörrytystä:

→ **Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa**, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin on määrätty.

Jos unohdat ottaa Ambrisentan Mylania

Jos unohdat ottaa Ambrisentan Mylan -annoksen, ota tabletti heti kun muistat. Jatka sitten tablettien ottamista samaan tapaan kuin aikaisemmin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Älä lopeta Ambrisentan Mylan -lääkitystä ilman lääkärin ohjeita

Ambrisentan Mylan on hoito, jota sinun on käytettävä jatkuvasti kohonneen keuhkoaltimopaineen hallitsemiseksi.

→ **Älä lopeta Ambrisentan Mylanin ottamista ilman lääkärin määräystä.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tilat, joita sinun ja lääkärin on seurattava:

Allergiset reaktiot

Tämä on yleinen haittavaikutus. **Enintään yksi kymmenestä** voi saada sen. Voit saada ihottumaa tai kutinaa ja turvotusta (tavallisesti kasvojen, huulten, kielen ja nielun turvotusta), joka saattaa vaikeuttaa hengitystä tai nielemistä.

Turvotus (edeema), erityisesti nilkkojen ja jalkojen turvotus

Tämä on hyvin yleinen häirtavaikutus. **Useampi kuin yksi kymmenestä** voi saada sen.

Sydämen vajaatoiminta

Tämä johtuu siitä, että sydän ei jaksa riittävästi pumpata verta, mikä aiheuttaa hengenahdistusta, voimakasta väsymystä sekä nilkkojen ja säärtien turvotusta. Tämä on yleinen häirtavaikutus ja **enintään yksi kymmenestä** voi saada sen.

Anemia (alentunut punasolujen määrä veressä)

Tämä on verenhäiriö, joka voi aiheuttaa väsymystä, heikkoutta, hengenahdistusta ja yleistä huonovointisuutta. Joskus saatetaan tarvita verensiirtoa. Tämä on hyvin yleinen häirtavaikutus, ja **useampi kuin yksi kymmenestä** voi saada sen.

Hypotensio (liian matala verenpaine)

Tämä voi aiheuttaa pyörrytystä. Tämä on yleinen häirtavaikutus, ja **enintään yksi kymmenestä** voi saada sen.

→ **Kerro lääkäriille heti**, jos saat näitä häirttoja, tai jos ne tulevat yhtäkkiä Ambrisentan Mylanin ottamisen jälkeen.

Säännölliset verikokeet ovat tärkeitä anemian ja maksan toiminnan arvioimiseksi. **Muista lukea tämän pakkausselosteen kohdasta 2 kappaleet** ”Tarvitset säännöllisesti verikokeita” ja ”Merkkejä maksan toiminnan häirtöistä”.

Muita häirtavaikutuksia ovat

Hyvin yleiset häirtavaikutukset:

- päänsärky
- huimaus
- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke)
- hengenahdistuksen paheneminen pian Ambrisentan Mylan -hoidon aloittamisen jälkeen
- nuha tai nenän tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus tai kipu
- pahoinvointi
- ripuli
- väsymys

Yhdessä tadalafiilin kanssa (tadalafiili on toinen kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon käytettävä lääke) edellä mainittujen lisäksi:

- punastuminen
- oksentelu
- rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa

Yleiset häirtavaikutukset:

- näön häirttyminen tai muut näkömuutokset
- pyörrtyminen
- poikkeavat maksa-arvot verikokeissa
- nuha
- ummetus
- vatsakipu

- rintakipu tai epämiellyttävä tuntemus rinnassa
- punastelu
- oksentelu
- heikkouden tunne
- nenäverenvuoto
- ihottuma

Yhdessä tadalafiilin kanssa

Edellä mainittujen lisäksi (poikkeavia veren maksa-arvoja lukuun ottamatta):

- korvien soiminen (*tinnitus*) vain yhdistelmähoitoa käytettäessä

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- maksavaurio
- elimistön oman puolustusmekanismin aiheuttama tulehdus maksassa (*autoimmuunihepatiitti*)

Yhdessä tadalafiilin kanssa

- äkillinen kuulon heikkeneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ambrisentan Mylanin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ambrisentan Mylan sisältää

Vaikuttava aine on ambrisentaani.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg ambrisentaania.

Muut aineet ovat laktoosi (ks. kohta 2 ”Ambrisentan Mylan sisältää laktoosia”), mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti (E570), osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli/PEG, talkki (E553b), alluranpunainen (E129) (ks. kohta 2 ”Ambrisentan Mylan sisältää alluranpunaista ([E129])”) ja indigokarmiini (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ambrisentan Mylan 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on vaaleanpunainen, pyöreä ja kaksoiskupera. Sen toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella ”AN”.

Ambrisentan Mylan 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on vaaleanpunainen ja kapselinmuotoinen. Sen toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella ”AN1”.

Ambrisentan Mylan 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 30 tabletin pakkauksissa ja 30x1 tabletin yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Generics (UK) Limited, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Iso-Britannia

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.