

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg ambriszentán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

A tabletta körülbelül 26 mg laktózt és körülbelül 10 mikrogramm Alluravörös AC alumínium lakkot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta egyik oldalán mélynyomásos „M”, másik oldalán mélynyomásos „AN” jelzéssel; átmérője körülbelül 5,7 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ambrisentan Mylan a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) terápiájára javallott a WHO besorolás szerinti II. és III. funkcionális osztályú (FO) felnőtt betegeknél, beleértve a kombinációs kezelés keretében történő alkalmazást is (lásd 5.1 pont). Hatékonyak bizonyult elsődleges (idiopathiás) PAH és kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakuló PAH esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis artériás hipertonia PAH kezelésében jártas orvos kezdeményezheti.

Adagolás

Ambriszentán monoterápia

Az Ambrisentan Mylan-t szájon át kell bevenni, kezdetben naponta egyszer, 5 mg-os adagban, ami később a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően napi 10 mg-ra emelhető.

Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása

Tadalafillal való kombináció alkalmazása esetén az Ambrisentan Mylan adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell emelni.

Az AMBITION vizsgálatban a betegek az első 8 héten át naponta 5 mg ambriszentánt kaptak, amelyet ezután a tolerálhatóságtól függően 10 mg-ra növeltek (lásd 5.1 pont). Amikor tadalafillal kombinálták, a betegek kezdetben napi 5 mg ambriszentánt és 20 mg tadalafilt kaptak. A tolerálhatóság függvényében a tadalafil adagját 4 hét után 40 mg-ra, míg az ambriszentán adagját 8 hét után 10 mg-ra emelték. A betegek több, mint 90%-ánál ez megvalósítható volt. Az adagok a tolerálhatóságtól függően csökkenthetők is.

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ambriszentán hirtelen leállítása nem jár a PAH rebound rosszabbodásával.

Ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagját napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni, és a beteget gondosan meg kell figyelni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Speciális populációk

Idősek

65 év feletti betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) az ambriszentánnal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ebben a betegcsoportban a kezelést óvatosan kell kezdeni, és fokozott óvatosság szükséges, ha az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelik.

Májkárosodás

Az ambriszentánt nem vizsgálták cirrhosissal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeken. Mivel az ambriszentán főként glükuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a C_{max} - és AUC-értékeket). Ezért súlyos májkárosodásban szenvedőknél, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminoszferáz-értékek (magasabbra, mint a normálérték felső határának háromszorosa $\{>3 \times \text{ULN [Upper Limit of Normal]}\}$), nem szabad az ambriszentán-kezelést elkezdeni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ambriszentán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd az 5.3 pontban a fiatal állatokra vonatkozó adatokat).

Az alkalmazás módja

A tablettát ajánlott egészben lenyelni, és étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető. Az ajánlás szerint a tablettát nem szabad kettétörni, összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás (cirrhosissal vagy anélkül) (lásd 4.2 pont).

Ha a hepatikus aminoszferázok (aszpartát-aminotranszferáz [ASAT] és/vagy alanin-aminotranszferáz [ALAT]) kiindulási értéke $>3 \times \text{ULN}$ (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) másodlagos pulmonalis hypertóniával vagy anélkül (lásd 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ambriszentánt nem vizsgálták elegendő számú betegen ahhoz, hogy megállapítsák az előny/kockázat arányt a WHO funkcionális besorolása szerinti I. osztályba tartozó PAH betegeknél.

Az ambriszentán-monoterápia hatásossága még nem bizonyított a WHO funkcionális besorolása szerinti IV. osztályba tartozó PAH betegeknél. Ha a beteg klinikai állapota romlik, fontolóra kell venni az áttérést a betegség súlyos stádiumában javallt kezelésre (pl. epoprosztenolra).

Májfunkció

A PAH-val májműködési zavarok társulnak. Autoimmun hepatitisnek megfelelő eseteket, beleértve a fennálló autoimmun hepatitis esetleges fellángolását, májkárosodást és a kezeléssel potenciálisan összefüggő májenzim-szint-emelkedéseket figyeltek meg ambriszentán alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért a hepatikus aminoszterázok (ALAT és ASAT) szintjét vizsgálni kell az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, és nem szabad a kezelést elkezdni, ha az ALAT és/vagy ASAT kiindulási értéke $>3 \times$ ULN (lásd 4.3 pont).

A betegeknél rendszeresen figyelni kell a májkárosodásra utaló jeleket, valamint az ALAT- és ASAT-értékek havi rendszerességű ellenőrzése javasolt. Ha tartósan megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős mértékű ALAT- és/vagy ASAT-emelkedés áll fenn, vagy ha az ALAT- és/vagy ASAT-emelkedéshez májkárosodás jelei vagy tünetei (pl. sárgaság) társulnak, az ambriszentán-kezelést le kell állítani.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem észlelhetők a májkárosodás vagy sárgaság klinikai tünetei, a májenzim-eltérések rendeződését követően mérlegelhető az ambriszentán-kezelés ismételt elkezdése. Ajánlott hepatológus tanácsát kérni.

Hemoglobin-koncentráció

A hemoglobin-koncentráció és a hematokrit-érték csökkenése összefüggésbe hozható az endotelin-receptor antagonisták (ERA-k), ezen belül az ambriszentán-kezeléssel. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében mutatták ki, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott. A hemoglobin-koncentráció kiindulási állapothoz képest megfigyelt átlagos csökkenése (0,9–1,2 g/dl) fennállt a pivotális fázis 3 klinikai vizsgálatok hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéseinek keretében zajló, maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során. A forgalomba hozatalt követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

Az ambriszentán-terápia elkezdése nem javasolt klinikailag jelentős anaemia esetén. Ajánlatos a hemoglobin- és/vagy a hematokrit-értékek mérése az ambriszentán-kezelés során, pl. az első és a harmadik hónap végén, majd azt követően rendszeres időközönként, a klinikai gyakorlatnak megfelelő gyakorisággal. Ha klinikailag jelentős hemoglobin- vagy hematokrit-csökkenés következik be, és egyéb okokat kizártak, fontolóra kell venni az adag csökkentését vagy a kezelés félbeszakítását. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megnőtt az anaemia előfordulási gyakorisága (15%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (7% az ambriszentán és 11% a tadalafil esetében).

Folyadékretenció

Perifériás oedemát észleltek ERA-kal, köztük ambriszentánnal kapcsolatban. Az ambriszentánnal végzett klinikai vizsgálatokban a perifériás oedema legtöbb esetben enyhe vagy közepesen súlyos volt, azonban előfordulása gyakoribb lehet és súlyosabb a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében. Perifériás oedemát rövid időtartamú klinikai vizsgálatokban gyakrabban jelentettek 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont).

Forgalomba hozatal utáni bejelentések érkeztek az ambriszentán-kezelés megkezdése után heteken belül kialakuló folyadékretencióról, ami néhány esetben diuretikus kezelést vagy hospitalizációt igényelt a folyadékháztartás rendezése érdekében, vagy dekompenzált szívelégtelenség miatt. Ha a beteg szervezetében már eleve túl sok a folyadék, ezt még az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, a klinikai állapotnak megfelelően kezelni kell.

Ha súlygyarapodással járó vagy anélküli, klinikailag jelentős folyadékretenció alakul ki, az ok, például az ambriszentán vagy a meglévő szívelégtelenség, valamint a specifikus terápia vagy az ambriszentán-kezelés leállítása esetleges szükségességének megállapítása érdekében további vizsgálatokat kell végezni. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megemelkedett a perifériás oedema előfordulási gyakorisága (45%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (38% az ambriszentán és 28% a tadalafil esetében). A perifériás oedema előfordulása a kezelés megkezdésének első hónapjában volt a legmagasabb.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknél tilos Ambrisentan Mylan-kezelést kezdeni, kivéve, ha a kezelés előtt végzett terhességi teszt eredménye negatív, és megbízható fogamzásgátlást alkalmaznak. Ha bármilyen kétség merül fel azzal kapcsolatban, hogy az adott betegnek milyen fogamzásgátlás javasolható, ajánlatos egy nőgyógyász véleményét kikérni. Az ambriszentán-kezelés alatt ajánlatos havonta elvégezni a terhességi tesztet (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Pulmonalis veno-occlusiv betegség

Vazodilatátor gyógyszerek, pl. ERA-k alkalmazása kapcsán pulmonalis oedemáról számoltak be, amikor ezeket a szereket pulmonalis veno-occlusiv betegségben szenvedő betegeknél alkalmazták. Következésképpen, ha a PAH-ban szenvedő betegeknél az ambriszentán-kezelés során akut pulmonalis oedema alakul ki, gondolni kell a pulmonalis veno-occlusiv betegség lehetőségére.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Segédanyagok

Az Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta egy azo-színezőanyagot, Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Az Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

In vitro és *in vivo* nem-klinikai vizsgálatokban az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem indukálja az I. vagy II. típusú gyógyszer-metabolizáló enzimeket, ami arra utal, hogy kevés a lehetősége annak, hogy az ambriszentán megváltoztassa az ezeken az utakon metabolizálódó gyógyszerek profilját.

Egészséges önkénteseken vizsgálták az ambriszentán CYP3A4-induktor potenciálját, és azt találták, hogy az ambriszentánnak nincs induktor hatása a CYP3A4 izoenzimre.

Ciklosporin A

Az ambriszentán és a ciklosporin A dinamikus egyensúlyi állapotban történő együttadása esetében egészséges önkéntesekben kétszeresére nőtt az ambriszentán expozíciója. Ennek az lehet az oka, hogy a ciklosporin A gátolja az ambriszentán farmakokinetikájában résztvevő transzportereket és metabolizáló enzimeket. Ezért ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagja nem lehet több naponta egyszer 5 mg-nál (lásd 4.2 pont). A többszöri ambriszentán adagoknak nem volt hatásuk a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

Rifampicin

Rifampicin (amely az OATP [szerves anion transzporter polipeptid] inhibitora, a CYP3A és a 2C19 erős induktora, a P-gp és az uridin-difoszfo-glukuronozil-transzferázok [UGT-k] induktora) egyidejű alkalmazása az ambriszentán expozíció átmeneti (kb. kétszeres) emelkedését okozta egészséges önkénteseknél, a kezdő adagokat követően. Azonban a 8. napra a rifampicin steady state alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán kezelés alatt álló betegeket a rifampicin kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Foszfodiészteráz-inhibitorok

Egészséges önkénteseknél az ambriszentán együttadása foszfodiészteráz-inhibitorral, akár szildenafil vagy tadalafil (mindkettő a CYP3A4 szubsztrátja) nem változtatta meg jelentősen sem a foszfodiészteráz-inhibitor, sem az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

Egyéb célzott PAH-kezelések

A PAH kezelésére szolgáló egyéb szerekkel (pl. prosztanoidokkal és szolubilis guanil-cikláz stimulatorokkal) történő együttadásakor az ambriszentán hatásosságát és biztonságosságát célzottan nem vizsgálták a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Az ismert biotranszformációs adatok alapján a szolubilis guanil-cikláz stimulatorokkal, illetve a prosztanoidokkal nem várhatóak specifikus gyógyszerkölsönhatások (lásd 5.2 pont). Azonban ezekkel a hatóanyagokkal nem végeztek specifikus gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat. Együttes alkalmazásukkor ezért óvatosság szükséges.

Orális fogamzásgátlók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban naponta egyszer adagolt 10 mg ambriszentán nem volt jelentős hatással egy kombinált orális fogamzásgátló etinilösztadiol és noretiszteron komponensének farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont). Ezen farmakokinetikai vizsgálat alapján nem várható, hogy az ambriszentán jelentősen befolyásolja az ösztrogén- vagy progesztogén alapú fogamzásgátlók hatását.

Warfarin

Az ambriszentán nem befolyásolta a warfarin steady state farmakokinetikáját és antikoaguláns aktivitását egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (lásd 5.2 pont). A warfarinnak sem volt klinikailag jelentős hatása az ambriszentán farmakokinetikájára. Emellett betegeknél az ambriszentán összességében nem befolyásolta sem a warfarin típusú antikoagulánsok heti dózisát, sem a protrombin időt (PT) vagy a nemzetközi normalizált hányadost (INR).

Ketokonazol

A ketokonazol (a CYP3A4 erős inhibitora) dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolása nem eredményezte az ambriszentán expozíció klinikailag jelentős emelkedését (lásd 5.2 pont).

Az ambriszentán hatása a xenobiotikus transzporterekre

In vitro, klinikailag releváns koncentrációkban az ambriszentán nem fejt ki gátló hatást a humán transzporterekre, beleértve a P-glikoproteint (Pgp), az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP), a multi-drug rezisztencia protein 2-t (MRP2), az epesó („bile salt”) exporter pumpát (BSEP), a szerves anion transzportáló polipeptideket (OATP1B1 és OATP1B3), valamint a nátriumfüggő taurokolát kotranszporter polipeptidet (NTCP).

Az ambriszentán a Pgp által mediált kiáramlás szubsztrátja.

Patkány hepatocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok is azt igazolták, hogy az ambriszentán nem indukálta a Pgp-, a BSEP-, vagy az MRP2 protein expressziót.

Egészséges önkéntesekben az ambriszentán steady state alkalmazása nem volt klinikailag jelentős hatással az egyetlen dózisban alkalmazott Pgp-szubsztrát digoxin farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Nem indítható ambriszentán-kezelés fogamzóképes nőknél, csak abban az esetben, ha a kezelés kezdete előtt végzett terhességi teszt negatív eredményt adott és megbízható fogamzásgátló módszer kerül alkalmazásra. Az ambriszentán-kezelés során havonta terhességi teszt ajánlott.

Terhesség

Az ambriszentán a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Állatkísérletekben az ambriszentán teratogénnek bizonyult. Humán tapasztalatok nem állnak rendelkezésre.

Az ambriszentán-kezelésben részesülő nőket tájékoztatni kell a magzati károsodás kockázatáról, és ha a terhesség mégis bekövetkezne, alternatív terápiára kell áttérni (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ambriszentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az ambriszentán anyatejbe történő kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. Ezért az ambriszentánt szedő betegek esetében a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Hím állatokban az ERA-k, köztük az ambriszentán tartós adagolása testicularis tubularis atrophia kialakulásával járt (lásd 5.3 pont). Bár az ARIES-E vizsgálatban nem találtak egyértelmű bizonyítékot a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíció spermiumszámra gyakorolt káros hatásáról, az ambriszentán krónikus alkalmazását összefüggésbe hozták a spermatogenezis markereinek változásaival. Megfigyelték a plazma inhibin-B-koncentráció csökkenését és a plazma FSH-koncentráció emelkedését. A hatóanyag férfi fertilitásra gyakorolt hatása nem ismeretes, de a spermatogenezis károsodása nem zárható ki. Klinikai vizsgálatokban az ambriszentán tartós adagolásával kapcsolatosan nem változott a plazma tesztoszteronszintje.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ambriszentán kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegnek helyzetmegítélést, motoros és kognitív képességeket igénylő feladatok megoldására irányuló képességének megítélése esetén figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és az ambriszentán mellékhatás profilját (pl. vérnyomáscsökkenés, szédülés, asthenia, fáradtság) (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét a gépjárművezetés, illetve a gépek

kezelésének megkezdése előtt fel kell hívni arra, hogy milyen befolyást gyakorolhat rájuk az ambriszentán.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az önmagában, illetve kombinációban alkalmazott ambriszentán biztonságosságát klinikai vizsgálatokban több, mint 1200 PAH-ban szenvedő betegen vizsgálták (lásd 5.1 pont). A 12 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva.

A hosszabb időtartamú, nem placebo-kontrollos vizsgálatokból (ARIES-E és AMBITION (tadalafillal kombináltan)) származó információk szintén szerepelnek az alábbi táblázatban. A hosszú időtartamú, illetve tadalafillal kombinációban történt alkalmazás során nem azonosítottak korábban ismeretlen mellékhatást. Nem kontrollos klinikai vizsgálatokban hosszabb megfigyelés mellett (átlagos megfigyelési idő: 79 hét), az ambriszentán biztonságossági profilja hasonlónak bizonyult, mint a rövid távú klinikai vizsgálatokban. A rutin farmakovigilancia adatok szintén ismertetésre kerülnek.

Az ambriszentánnal kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások közé a perifériás ödéma, a folyadékretenció és a fejfájás (közte sinus fejfájás, migrén) tartozott. Nagyobb adag (10 mg) esetén magasabb volt ezen mellékhatások incidenciája és a perifériás oedema rövid időtartamú vizsgálatokban 65 évesnél idősebb betegeknél tendenciózusan súlyosabb volt (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A dóziszfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategória az ambriszentán magasabb adagjára vonatkozik. A gyakorisági kategóriák nem veszik számításba az egyéb tényezőket, beleértve a különböző vizsgálati időtartamokat, az előzetesen fennálló állapotokat és a beteg kiindulási jellemzőit. A nemkívánatos hatások fenti, a klinikai vizsgálati tapasztalatokon alapuló gyakorisági kategóriái lehet hogy nem tükrözik a mellékhatások normál klinikai gyakorlatban előforduló gyakoriságát. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatalt követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Anaemia (csökkent hemoglobinszint, csökkent hematokritérték)	Gyakori ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Túlérzékenységi reakciók (pl. angiooedema, bőrkiütés, pruritus)	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Fejfájás (beleértve a sinus eredetű fejfájást, migrént)	Nagyon gyakori ²	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Szédülés	Gyakori ³	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatalt követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			
Homályos látás, látáskárosodás	Nem ismert ⁴	Gyakori	Gyakori
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>			
Tinnitus	NJ	NJ	Gyakori
Hirtelen hallásvesztés	NJ	NJ	Nem gyakori
<i>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</i>			
Szívelégtelenség	Gyakori ⁵	Gyakori	Gyakori
Palpitatio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			
Hypotensio	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Bőrpír	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Ájulás	Nem gyakori ³	Gyakori	Gyakori
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>			
Orrvérzés	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Dyspnoe	Gyakori ^{3,6}	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Felső légúti (pl. nasalis, sinus) vérbőség, sinusitis, nasopharyngitis, rhinitis	Gyakori ⁷		
Nasopharyngitis		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sinusitis, rhinitis		Gyakori	Gyakori
Orrdugulás		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Émelygés, hányás, hasmenés	Gyakori ³		
Émelygés		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányás		Gyakori	Nagyon gyakori
Hasmenés		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			
Májkárosodás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori ^{3, 8}	NJ	NJ
Autoimmun hepatitis(lásd 4.4 pont)	Nem gyakori ^{3, 8}	NJ	NJ
Emelkedett hepaticus transzaminázszintek	Gyakori ³	NJ	NJ
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>			
Bőrkiütés	NJ	Gyakori ⁹	Gyakori ⁹

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatal követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>			
Perifériás oedema, folyadékretenció	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Mellkasi fájdalom/diszkomfort	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Asthenia	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Fáradtság	Gyakori ³	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

NJ – Nem jelentett

¹ Lásd a „Válogatott mellékhatások ismertetése” részt.

² A fejfájás gyakorisága nagyobb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén.

³ Rutin farmakovigilancia megfigyelésből származó adatok, valamint placebo-kontrollos klinikai vizsgálati tapasztalatokon alapuló gyakoriságok.

⁴ Rutin farmakovigilancia megfigyelésből származó adatok

⁵ A jelentett szívelégtelenség esetek többségéhez folyadékretenció is társult. Az adatok a rutin farmakovigilancia megfigyelésből származnak, míg a gyakoriságok a placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

⁶ Tisztázatlan etiológiájú, romló dyspnoe eseteket jelentettek röviddel az ambriszentán-kezelés megkezdését követően.

⁷ Az orrdugulás előfordulási gyakorisága dózisfüggőnek bizonyult az ambriszentán-kezelés során.

⁸ Autoimmun hepatitis eseteket, köztük autoimmun hepatitis fellángolását és májkárosodást jelentettek az ambriszentán-kezelés során.

⁹ A bőrkiütés magában foglalja az erythemás bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést, valamint a papulás és a viszkető bőrkiütést is

Válogatott mellékhatások ismertetése

Csökkenő hemoglobinszint

A forgalomba hozatal követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.4 pont). A csökkent hemoglobinszint (anaemia) előfordulási gyakorisága magasabb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén. A 12 hetes, placebo-kontrollos, fázis 3 klinikai vizsgálatokban az ambriszentán csoportba tartozó betegeknek csökkent az átlagos hemoglobin-koncentráció, amit már a kezelés 4. hetében kimutattak (0,83 g/dl-es csökkenés); a következő 8 hét során a kiindulási értéktől való átlagos eltérések stabilizálódása volt látható. Az ambriszentánnal kezelt csoportjából összesen 17 betegnél (6,5%) észlelték a hemoglobinszint kiindulási értékhez viszonyított $\geq 15\%$ -os, a normálérték alsó határa alá eső csökkenését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

PAH-ban szenvedő betegeknek az ambriszentán napi 10 mg-nál nagyobb adagjaival kapcsolatban nincs tapasztalat. Egészséges önkéntesnél 50 és 100 mg-os egyszeri adagok (a legnagyobb ajánlott adag 5–10-szerese) alkalmazása kapcsán fejfájás, kipirulás, szédülés, hányinger és orrdugulás jelentkezett.

Hatásmechanizmusa révén az ambriszentán túlادagolása potenciálisan hypotoniához vezethet (lásd 5.3 pont). Kifejezett hypotonia esetén tényleges cardiovascularis szupportív kezelés válhat szükségessé. Specifikus antidotum nem áll rendelkezésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihipertenzívumok, egyéb antihipertenzívumok, ATC kód: C02KX02

Hatásmechanizmus

Az ambriszentán orálisan aktív, a propánsav osztályba tartozó, endotelin A (ET_A) receptor-szelektív ERA. Az endotelin jelentős szerepet játszik a PAH patofiziológiájában.

Az ambriszentán erős (K_i 0,016 nM) és igen szelektív ET_A-antagonista (megközelítőleg 4000-szer szelektívebb az ET_A-ra, mint az ET_B-re).

Az ambriszentán blokkolja az ET_A receptor altípust, ami főként a vascularis simaizomsejteken és a cardialis myocytákon található. Ez kivédi az endotelin által mediált second messenger rendszer aktivációját, amely a vasoconstrictio kiváltásáért és a simaizomsejtek proliferációjáért felelős.

Az ambriszentánnak az ET_B receptorhoz viszonyított ET_A szelektivitása várhatóan azt eredményezi, hogy érintetlenül marad az ET_B receptor által mediált vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid és prosztaciklin termelődés.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos, fázis 3 pivotális klinikai vizsgálatot végeztek (ARIES-1 és -2). Az ARIES-1 vizsgálatba 201 beteget vontak be, és az 5 mg-os és a 10 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. Az ARIES-2 vizsgálatba 192 beteget vontak be, és az 2,5 mg-os és a 5 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. A betegek az ambriszentánt mindkét vizsgálatban olyan szupportív/háttér kezelés mellett kapták, amelyben a következő gyógyszerek kombinációja szerepelhetett: digoxin, antikoagulánsok, diuretikumok, oxigén és vazodilatátorok (kalcium-csatorna blokkolók, ACE gátlók). A vizsgálatba bevont betegek IPAH-ban vagy kötőszöveti betegséggel társult PAH-ban (PAH-CTD-ben) szenvedtek. A betegek többsége a WHO funkcionális besorolása szerinti II. (38,4%) illetve III. osztály (55,0%) tüneteit mutatta. Azokat a betegeket, akiknek korábban meglévő májbetegségük volt (cirrhosis vagy klinikailag jelentős mértékben emelkedett aminoszulfhidrázok), valamint a célzott PAH-terápiát (pl. prosztanoidokat) kapó betegeket kizárták a vizsgálatból. A hemodinamikai jellemzőket ezekben a vizsgálatokban nem értékelték.

A fázis 3 vizsgálatokra meghatározott elsődleges végpont a fizikai terhelhetőség javulása volt, amit a 6 perces járási távolság (6 Minute Walk Distance, 6MWD) kiindulási értékhez viszonyított változásával mértek a 12. héten. Az ambriszentán-kezelés mindkét vizsgálatban, valamennyi ambriszentán adag esetén, a 6MWD szignifikáns javulását eredményezte.

Az ARIES-1 és ARIES-2 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 5 mg-mal kezelt csoportban 30,6 m (95%-os CI: 2,9–58,3; p = 0,008), illetve 59,4 m (95%-os CI: 29,6–89,3; p < 0,001) volt. Az ARIES-1 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 10 mg-mal kezelt csoportban 51,4 m (95%-os CI: 26,6–76,2; p < 0,001) volt.

A fázis 3 (ARIES-C) vizsgálatra vonatkozóan előre meghatározott szempontok szerinti kombinált elemzést végeztek. A placebo-korrigált átlagos 6MWD javulás az 5 mg-os csoportban 44,6 m (95%-os CI: 24,3–64,9 m; p < 0,001), a 10 mg-os csoportban 52,5 m (95%-os CI: 28,8–76,2 m; p < 0,001) volt.

Az ARIES-2 vizsgálatban az ambriszentán (a kombinált dózisú csoportban) a placebóhoz képest szignifikánsan megnyújtotta a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt (p < 0,001), a relatív házárd 80%-kal csökkent (95%-os CI: 47% – 92%). A következőkre terjedt ki a vizsgálat: halálozás, tüdő-transzplantáció, PAH miatti hospitalizáció, pitvari septostomia, egyéb PAH gyógyszerek adása és a korai kimaradás kritériumai. A kombinált dózisú csoportban az SF-36 Health Survey fizikális funkció skálájában statisztikailag szignifikáns emelkedést tapasztaltak (3,41 ±6,96), a placebóhoz képest

($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Az ambriszentán-kezelés eredményeképpen a Borg Dyspnoea Index (BDI) statisztikailag szignifikáns mértékben javult a 12. hétre (placebóval korrigált BDI-nél $-1,1$ [95%-os CI: $-1,8 - -0,4$; $p = 0,019$; kombinált dózisú csoport]).

Hosszútávú adatok

Az ARIES-1 és -2 vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszútávú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatba, az ARIES-E-be történő beválasztásra ($n = 383$). Az összesített átlagos expozíció 145 ± 80 hét, míg a maximális expozíció kb. 295 hét volt. E vizsgálat fő elsődleges végpontjai a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíciójához társuló mellékhatások incidenciája és súlyossága (beleértve a szérum májfunkciós vizsgálati eredményeket is) voltak. A hosszú időtartamú ambriszentán-expozícióhoz társuló, megfigyelt mellékhatások általában megegyeztek a 12 hetes placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyelttel.

Az ambriszentánt kapó betegek (kombinált ambriszentán dózis csoport) túlélésének megfigyelt valószínűsége az 1. évnél 93%, a 2. évnél 85%, míg a 3. évnél 79% volt.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban (AMB222) 36, ambriszentánnal kezelt betegen azt vizsgálták, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő emelkedett szérum aminoszferáz-koncentrációk olyan betegeknél, akiknél korábban félbeszakítottak egy másik ERA-kezelést kóros aminoszferáz-értékek miatt. Az átlagosan 53 hetes ambriszentán-kezelés alatt a vizsgálatba bevont betegek közül senkinél sem mértek bizonyítottan $>3 \times$ ULN szérum ALT aktivitást, ami a kezelés végleges megszakítását vonná maga után. A betegek 50%-ánál emelték ezen időszakban az ambriszentán dózisát 5 mg-ról 10 mg-ra.

Valamennyi fázis 2 és 3 vizsgálatban (beleértve a vizsgálatok nyílt kiterjesztését is) a 79,5 hetes átlagos expozíciós idő alatt a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ($>3 \times$ ULN) szérum aminoszferáz eltérések kumulatív incidenciája 17 volt a 483 vizsgálati személynél. Ez 100 ambriszentán expozíciós betegenként 2,3 esemény gyakoriságot jelent. Az ARIES E nyílt elrendezésű, hosszútávú, kiterjesztéses vizsgálatban a normálérték felső határát több, mint háromszoros mértékben meghaladó szérum aminoszferáz-szint emelkedés kialakulásának 2 éves kockázata az ambriszentánnal kezelt betegeknél 3,9% volt.

Egyéb klinikai információ

Egy fázis 2 vizsgálatban (AMB220) a PAH-ban szenvedő betegeknél ($n = 29$) 12 hetes kezelés után a hemodinamikai paraméterek javulása volt megfigyelhető. Az ambriszentán-kezelés eredményeként az átlagos szív-index növekedett, az átlagos pulmonális artériás nyomás csökkent, és az átlagos pulmonális vasculáris rezisztencia csökkent.

Az ambriszentán kezelés során a szisztolés és a diasztolés vérnyomásérték csökkenését jelentették. Tizenkét hetes időtartamú placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a kiindulási állapottól a kezelés végéig a szisztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése 3 Hgmm, a diasztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése pedig 4,2 Hgmm volt. A hosszútávú, nyílt elrendezésű ARIES-E vizsgálatban a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek átlagos csökkenése a maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során megmaradt.

Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatban nem tapasztaltak klinikai jelentőséggel bíró változásokat az ambriszentán vagy a szildenafil farmakokinetikájában, és a kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az ARIES-E vizsgálatban az ambriszentánt és szildenafil egyidejűleg kapó betegek száma 22 (5,7%), az AMB222 vizsgálatban pedig 17 (47%) volt. Nem állapítottak meg további biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

A tadalafillal való kombináció klinikai hatásossága

Egy multicentrikus, kettős-vak, aktív komparátoros, eseményalapú, fázis 3 eredményességi vizsgálatot

(AMB112565/AMBITION) végeztek az ambriszentán és a tadalafil kezdetektől való kombinációjának, illetve mind az ambriszentán és a tadalafil monoterápiában való alkalmazásának összehasonlító értékelésére 500, korábban kezelésben még nem részesült PAH beteg részvételével, akiket 2:1:1 arányban randomizáltak a kezelési csoportok megadott sorrendjében. Egyetlen betegnek sem adtak csak placebót. A primer analízist a kombinációs csoport és a monoterápiás csoportok összesítése között végezték el. Szupportív összehasonlító elemzést szintén végeztek a kombinációs kezelést kapó csoport, illetve az egyes monoterápiás csoportok között. A jelentős mértékű anaemiában, folyadékretencióban vagy ritka retinabetegségeken szenvedőket a vizsgáloi kritériumoknak megfelelően kizárták. Szintén kizárásra kerültek a kiindulási időpontban a normálérték felső határánál kétszer magasabb ALAT- és ASAT-szinttel rendelkező betegek.

A kiindulási időpontban a betegek 96%-a korábban semmilyen PAH-specifikus kezelést sem kapott, és a diagnózistól a vizsgálatba való belépésig terjedő medián időtartam 22 nap volt. A betegek a kezelést 5 mg ambriszentánnal és 20 mg tadalafillal kezdték, majd a 4. héten a tadalafil adagját 40 mg-ra, és a 8. héten az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelték, amennyiben nem jelentkeztek tolerálhatósági problémák. A kombinált kezelés kettős-vak medián időtartama több, mint 1,5 év volt.

Az elsődleges végpont az az időpont volt, amikor először jelentkezett klinikai sikertelenséget jelző esemény, amelynek meghatározása az alábbi:

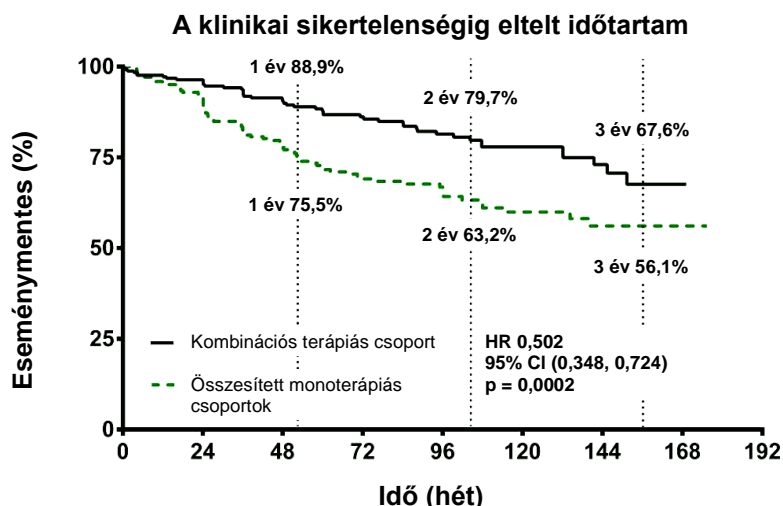
- halál, vagy
- a romló PAH miatti hospitalizáció,
- a betegség progressziója,
- hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz.

Az összes beteg átlagéletkora 54 év volt (SD 15; tartomány: 18–75 év). A WHO FO a kiindulási időpontban II (31%), illetve III (69%) volt. A vizsgálati populációban a leggyakoribb etiológia (56%) az idiopathiás vagy örökletes PAH volt, amelyet a kötőszöveti rendellenességek miatti PAH (37%), a gyógyszerek, illetve toxinok miatti PAH (3%), a korrigált, egyszerű, veleszületett szívbetegség (2%) és a HIV miatti PAH (2%) követett. A WHO II. illetve III. FO-ba tartozó betegeknél a 6MWD kiindulási átlagértéke 353 méter volt.

A terápiás eredményeket értékelő végpontok

A kombinációs kezelés a végső értékelő kontrollvizsgálatig az összesített monoterápiás csoporthoz viszonyítva az összetett klinikai sikertelenséget értékelő végpont 50%-os kockázatsökkenését eredményezte (relatív hazard [HR] 0,502; 95% CI: 0,348–0,724; $p = 0,0002$) [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatását a hospitalizációk kombinációs terápia alatti 63%-os csökkenése határozta meg, amely korán alakult ki, és azt követően fennmaradt. A kombinációs terápia elsődleges végpontban mutatott hatásossága konzisztens volt az egyes monoterápiákkal való összehasonlítás, továbbá az életkori, etnikai, földrajzi és etiológiai alcsoportok (iPAH/hPAH és PAH-CTD) esetében is. A hatás mind a II, mind a III. FO-ba sorolt betegek esetében szignifikáns volt.

1. ábra



A fokozott kockázatú betegek száma:

Kombináció:	253	229	186	145	106	71	36	4
Összesített monoterápiás csoportok:	247	209	155	108	77	49	25	5

1. táblázat

	Ambriszentán + Tadalafil (N = 253)	Monoterápiák, összesített (N = 247)	Ambriszentán monoterápia (N = 126)	Tadalafil monoterápia (N = 121)
Az első klinikai sikertelenséget jelző eseményig (megítelt) eltelt időtartam				
Klinikai sikertelenség, szám (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Relatív hazard (95%-os CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-érték, Lograng próba		0,0002	0,0004	0,0045
Az első klinikai sikertelenséget jelző esemény összetevője (megítelt)				
Halálozás (össz)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Súlyosbodó PAH miatti hospitalizáció	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
A betegség progressziója	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Súlyosbodó PAH miatti első hospitalizációig eltelt időtartam (megítelt)				
Első hospitalizáció, szám (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Relatív hazard (95%-os CI)		0,372	0,323	0,442
p-érték, Lograng próba		0,0002	<0,0001	0,0124

Másodlagos végpontok

A vizsgált másodlagos végpontok:

2. táblázat

Másodlagos végpontok (változások a kiindulási időponttól a 24. hétig)	Ambriszentán + Tadalafil	Monoterápiák, összesített	Különbség és konfidencia intervallum	p-érték
NT-proBNP (%-os csökkenés)	-67,2	-50,4	% különbség -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
A 24. héten kielégítő klinikai választ elérő betegek %-os aránya	39	29	Esélyhányados 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MWD (méter, medián változás)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopathiás tüdőfibrosis

492, idiopathiás tüdőfibrosisos (IPF-ben) beteggel (ambriszentán-csoport: N = 329; placebo-csoport: N = 163) egy vizsgálatot (ARTEMIS-IPF vizsgálat) végeztek, amelyben a betegek 11%-a szenvedett másodlagos pulmonalis hypertóniában (WHO 3. csoport), azonban azt idő előtt leállították, amikor megállapították, hogy nem teljesíthető az elsődleges hatásossági végpont. Kilencven esetben (27%) az IPF progresszióját (benne légzőszervi okokból történt hospitalizációkkal) vagy halálozást figyeltek meg az ambriszentán-csoportban, szemben a placebo-csoportban észlelt 28 eseménnyel (17%). Ezért az ambriszentán alkalmazása másodlagos pulmonalis hypertóniával társult vagy azzal nem társult IPF-ben szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben az ambriszentán gyorsan felszívódik. Orális adagolás esetén az ambriszentán maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) általában jellemzően a bevétel utáni kb. 1,5 órával éri el, mind éhgyomorral, mind táplálékbevitelt követően. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) dózisarányosan növekszik a terápiás dózistartományban. Az egyensúlyi állapot (steady state) általában 4 napos ismételt adagolást követően alakul ki.

Egy vizsgálatban, amelyben a táplálék hatását elemezték, egészséges önkénteseknek éhezést, illetve magas zsírtartalmú étkezést követően ambriszentánt adagolva azt tapasztalták, hogy a C_{max} 12%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A csúcskoncentráció csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért az ambriszentán étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az ambriszentán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az ambriszentán *in vitro* plazmafehérje kötődése átlagosan 98,8%-os volt, és 0,2–20 mikrogramm/ml tartományban független volt a koncentrációtól.

Az ambriszentán elsősorban (96,5%-ban) az albuminhoz kötődik és csak kisebb mértékben az alfa₁-glikoproteinsavhoz.

Az ambriszentán kismértékben jut be a vörösvértetekbe: az átlagos vér/plazma hányados férfiakban 0,57, míg nőkben 0,61.

Biotranszformáció

Az ambriszentán nem-szulfonamid (propánsav) típusú ERA.

Az ambriszentán glükuronidáció útján számos UGT izoenzim (UGT1A9S, UGT2B7S és UGT1A3S) révén ambriszentán-glükuroniddá alakul (13%). Az ambriszentán oxidatív metabolizáción is átesik, főként a CYP3A4, kisebb mértékben a CYP3A5 és CYP2C19 enzimek közreműködésével, aminek során 4-hidroximetil-ambriszentán képződik (21%), amely további glükuronidáció révén 4-hidroximetil-ambriszentán-glükuroniddá alakul (5%). A 4-hidroximetil-ambriszentán kötődési affinitása a humán endotelin receptorhoz 65-ször kisebb, mint az ambriszentáné. Ezért a plazmában kimutatott koncentrációkban (kb. 4% az ambriszentán anyavegyülethez viszonyítva) nem várható, hogy a 4-hidroximetil-ambriszentán hozzájáruljon az ambriszentán farmakológiai aktivitásához.

In vitro adatok azt jelzik, hogy az ambriszentán 300 μM -nál 50% alatti arányban gátolta az UGT1A1-t, az UGT1A6-t, az UGT1A9-t és az UGT2B7-t (legfeljebb 30%-ig), valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimeket (legfeljebb 25%-ig). *In vitro*, klinikailag releváns koncentrációban az ambriszentánnak nincs gátló hatása a humán transzporterekre, beleértve a Pgp-t, BCRP-t, MRP2-t, BSEP-et, OATP1B1-et, OATP1B3-at és NTCP-t. Ezen felül az ambriszentán nem indukálja patkány hepatocitákban az MRP2, a Pgp, illetve a BSEP protein expressziót. Mindent egybevéve az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban (plazma C_{\max} legfeljebb 3,2 μM) várhatóan nem gyakorol hatást az UGT1A1-re, UGT1A6-ra, UGT1A9-re, az UGT2B7-re, valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimekre, illetve a BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 és NTCP által közvetített transzportra.

Az ambriszentán hatását – dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 10 mg dózisban) – az egyszeri dózisú (25 mg) warfarin farmakokinetikájára, valamint a protrombin idővel (PT), illetve a nemzetközi normalizált hányadossal (INR) jellemzett farmakodinámiájára 20 egészséges önkéntesen vizsgálták. Az ambriszentánnak nem volt klinikailag releváns hatása sem a warfarin farmakokinetikájára, sem farmakodinámiájára. Hasonlóképpen, a warfarinnal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

19 egészséges önkéntesen vizsgálták a 7 napos szildenafil adagolás (naponta háromszor 20 mg) hatását egyetlen ambriszentán adag farmakokinetikájára, valamint a 7 napos ambriszentán adagolás (naponta egyszer 10 mg) hatását egyetlen szildenafil adag farmakokinetikájára. Az ambriszentánnal való együttadást követően a szildenafil C_{\max} 13%-os emelkedésétől eltekintve a szildenafil, az N-dezmetil-szildenafil és az ambriszentán farmakokinetikai paramétereiben nem volt egyéb változás. A szildenafil C_{\max} enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak (lásd 4.5 pont).

Huszonhárom egészséges önkéntesen vizsgálták az ambriszentán dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 10 mg) hatását az egyszeri adagban alkalmazott tadalafil farmakokinetikájára, valamint a tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 40 mg) hatását az egyszeri dózisban alkalmazott ambriszentán farmakokinetikájára. Az ambriszentánnak semmiféle klinikailag releváns hatása nem volt a tadalafil farmakokinetikájára. Hasonlóképpen, a tadalafillal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Ketokonazol (naponta egyszer 400 mg) ismételt adagolásának a hatását vizsgálták egyetlen 10 mg-os ambriszentán adag farmakokinetikájára 16 egészséges önkéntesnél. Az ambriszentán expozíciója az $AUC_{(0-\text{inf})}$ -, ill. C_{\max} -értékkel mérve 35%-kal, ill. 20%-kal emelkedett. Az expozícióban bekövetkezett változásoknak azonban valószínűleg nincs klinikai jelentősége, ezért az ambriszentán adható együtt ketokonazzal.

Egészséges önkénteseken vizsgálták a ciklosporin A ismételt adagolásának (100–150 mg naponta kétszer) hatását az ambriszentán (5 mg naponta egyszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban, valamint az ambriszentán ismételt adagolásának (5 mg naponta egyszer) hatását a ciklosporin A (100–150 mg naponta kétszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban. Többszöri ciklosporin adagok alkalmazása esetén az ambriszentán C_{max} és $AUC_{(0-\tau)}$ értéke megemelkedett (48%-kal illetve 121%-kal). Ezen változások alapján az ambriszentán adagját ciklosporin A-val történő együttadás esetén napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni (lásd 4.2 pont). Azonban a többszöri ambriszentán adagoknak nem volt klinikailag releváns hatása a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

A rifampicin (naponta egyszer 600 mg) akut és ismételt adagolásának az ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) steady state farmakokinetikájára kifejtett hatását egészséges önkénteseken vizsgálták. A rifampicin kezdő adagjait követően az ambriszentán $AUC_{(0-\tau)}$ értékének átmeneti emelkedését figyelték meg (az első rifampicin adag után 121%, a második után 116%), aminek vélhetően a rifampicin által közvetített OATP-gátlás volt az oka. Mindazonáltal, a 8. napra a rifampicin többszöri adagolásának már nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ismételt ambriszentán adagok (10 mg) hatását egyetlen digoxin adag farmakokinetikájára 15 egészséges önkéntesnél vizsgálták. Többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén a digoxin AUC_{0-last} értéke, valamint a mélyponti koncentráció enyhén emelkedett, és a digoxin C_{max} -értéke 29%-kal nőtt. A digoxin expozíció többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén megfigyelt emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és nem indokolja a digoxin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont).

Egészséges önkéntes nőknél vizsgálták a 12 napig adagolt ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) hatását egy etinilösztadiolt (35 µg) és noretiszteront (1 mg) tartalmazó orális fogamzásgátló egyszeri adagjának farmakokinetikájára. A C_{max} és az $AUC_{(0-\infty)}$ érték kissé csökkent az etinilösztadiol esetében (8%-kal ill. 4%-kal), és kissé emelkedett a noretiszteron esetében (13%-kal ill. 14%-kal). Ezek az etinilösztadiol vagy a noretiszteron expozícióban észlelt változások csekélyek voltak, és valószínűleg nincs klinikai jelentőségük (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az ambriszentán és metabolitjai elsősorban az epével választódnak ki, hepatikus és/vagy extrahepatikus metabolizációt követően. Orális adagolást követően a bevitt dózisnak kb. 22%-a jelenik meg a vizeletben, 3,3%-ban változatlan ambriszentán formájában. Emberben a plazma felezési idő 13,6–16,5 óra.

Speciális betegcsoportok

Egészséges önkénteseken és PAH-ban szenvedő betegeken végzett populációs farmakokinetikai elemzések eredményei alapján a nemnek vagy az életkornak nincs klinikailag szignifikáns hatása az ambriszentán farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az ambriszentánnak sem renális metabolizmusa, sem renális clearance-e (kiválasztása) nem számottevő. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a kreatininclearance-érték statisztikailag szignifikáns kovariánsnak bizonyult, ami befolyásolja az ambriszentán orális clearance-ét. Azonban az orális clearance csökkenésének mértéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél csekély (20–40%), ezért valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél azonban óvatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mivel az ambriszentán főként glukuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a C_{max} - és AUC-értékeket). Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján az orális clearance csökkent értéket mutatott, a bilirubinszintek emelkedése következtében. A bilirubin hatás jelentősége azonban nem számottevő (összehasonlítva egy tipikus beteggel, akinek bilirubinszintje 0,6 mg/dl, egy emelkedett (4,5 mg/dl) bilirubinszintű beteg esetében az orális ambriszentán clearance-e kb. 30%-kal alacsonyabb). Az ambriszentán farmakokinetikáját nem vizsgálták cirrhosisal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért az ambriszentán-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél akik súlyos májkárosodásban szenvednek, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminoszferáz-értékek ($>3 \times$ ULN) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A csoportra jellemző primer farmakológiai hatása következtében az ambriszentán egyetlen nagy adagja (azaz túl nagy adagja) az artériás vérnyomást csökkentheti, és potenciálisan hypotenziót és vasodilatációval kapcsolatos tüneteket okozhat.

Azt találták, hogy az ambriszentán nem gátolja az epesav transzportot, és nem okoz kifejezett hepatotoxicitást.

Krónikus adagolás után rágcslóknál az orrüreg epithelium gyulladását és elváltozását figyelték meg, a humán terápiás szintnél alacsonyabb expozíciók esetén. Kutyaon enyhe gyulladós reakciókat észleltek olyan nagy ambriszentán dózisok krónikus adagolását követően, amelyekkel a betegeknél megfigyelt expozíciók több mint 20-szorosát érték el.

Az orrkagylócsont rosták hyperplasiáját figyelték meg ambriszentánnal kezelt patkányok orrüregében, a klinikai AUC háromszorosának megfelelő expozíciós szintek esetén. Nem észleltek ambriszentánnal kapcsolatban orrkagyló hyperplasiát egerekben és kutyaon. Patkányoknál az orrkagyló hyperplasia ismert reakció a nasalis gyulladásra, más vegyületekkel szerzett tapasztalatok alapján.

Az ambriszentán clastogen hatást mutatott *in vitro*, emlős sejteken magas koncentrációkban vizsgálva. Nem találtak bizonyítékot az ambriszentán mutagén hatására baktériumokon, és nem bizonyult genotoxikusnak két *in vivo*, rágcslókon végzett vizsgálatban.

Nem volt karcinogén potenciálra utaló bizonyíték a patkányokon és egereken orális adagolással végzett 2 éves vizsgálatokban. A legmagasabb adagnál hím patkányoknál kissé emelkedett egy jóindulatú daganatnak, a mamma-fibroadenomáknak az előfordulása. Ennél az adagnál (a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-érték alapján) az ambriszentán szisztémás expozíciója hím patkányokban a 10 mg/ttkg-os klinikai dózissal elért érték 6-szorosa volt.

Hím patkányokon és egereken ismételt orális adagolással végzett, biztonságossági túréshatár nélküli toxicitási és fertilitási vizsgálatok során testicularis tubularis atrophiat észleltek, amelyhez esetenként aspermia társult. Az adagolás utáni időszakban végzett értékelés szerint a hereelváltozások nem voltak teljes mértékben reverzibilisek. Nem észleltek azonban testicularis elváltozásokat kutyaon a legfeljebb 39 hétig tartó, az AUC alapján az emberben mértnek 35-szörösét kitevő expozíció mellett végzett vizsgálatokban. Hím patkányokban az ambriszentán egyik vizsgált dózisa (legfeljebb 300 mg/kg/nap) sem gyakorolt hatást a spermiumok motilitására. A morfológiailag normális spermiumok százalékos arányának enyhe ($<10\%$) csökkenését figyelték meg 300 mg/kg/nap dózis mellett, míg 100 mg/kg/nap dózissal (a napi 10 mg-os klinikai expozíció több mint 9-szerese) ezt nem észlelték. Az ambriszentán férfiak fertilitására gyakorolt hatása nem ismert.

Az ambriszentán teratogénnek bizonyult patkányokban és nyulakban. Az alsó állkapocs, a nyelv és/vagy a szápad rendellenességeit észlelték valamennyi alkalmazott adagban. Ezenfelül a patkányokkal végzett vizsgálat az interventricularis septum defektusok, a nagyér defektusok, a pajzsmirigy és thymus abnormalitások és a basisphenoidalis csont ossificatió nagyobb incidenciáját,

valamint a jobb oldal helyett a húgyhólyag bal oldalán lévő umbilicalis artéria előfordulását mutatta. A teratogenitás feltételezhetően az ERA-k osztályára jellemző hatás.

A nőtény patkányoknak a vemhesség késői szakaszától kezdve a laktáció végéig adagolt ambriszentán nemkívánatos hatással volt az anya viselkedésére, csökkentette a kölykök túlélését, továbbá rontotta az utódok reprodukciós képességét (a necropsia során kis heréket találtak), a legnagyobb ajánlott humán dózishoz megfelelő AUC 3-szorosát kitevő expozíció mellett.

Fiatal patkányoknál az ambriszentán napi egyszeri, szájon át, a szülés utáni 7. naptól 26., 36. vagy 62. napig történő alkalmazása esetén légzési hangokat, apnoe és hipoxia észlelését követően az agytömeg csökkenése (–3%-tól –8%-ig) lépett fel, morfológiai vagy idegrendszeri változások nélkül. Ezeket a hatásokat az AUC alapján a 10 mg-os (9 és 15 éves kor között) humán gyermekkori expozíció körülbelül 1,8–7-szeres alkalmazásánál figyelték meg. Ezen megállapítások gyermekpopulációra gyakorolt klinikai jelentősége nem igazolt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz (E460i)

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát (E570)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Alluravörös AC (E129) alumínium lakk

Indigókármin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVdC buborékcsoomagolás

30 filmtablettát tartalmazó csomagolás, illetve 30 × 1 filmtablettát tartalmazó egységadagos buborékcsoomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ambriszentán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

A tabletta körülbelül 52 mg laktózt és körülbelül 20 mikrogramm Alluravörös AC alumínium lakkot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, kapszula alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta egyik oldalán mélynyomásos „M”, másik oldalán mélynyomásos „AN1” jelzéssel; hossza körülbelül 9,9 mm, szélessége körülbelül 4,8 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ambrisentan Mylan a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) terápiájára javallott a WHO besorolás szerinti II. és III. funkcionális osztályú (FO) felnőtt betegeknél, beleértve a kombinációs kezelés keretében történő alkalmazást is (lásd 5.1 pont). Hatékonyak bizonyult elsődleges (idiopathiás) PAH és kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakuló PAH esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis artériás hipertonia PAH kezelésében jártas orvos kezdeményezheti.

Adagolás

Ambriszentán monoterápia

Az Ambrisentan Mylan-t szájon át kell bevenni, kezdetben naponta egyszer, 5 mg-os adagban, ami később a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően napi 10 mg-ra emelhető.

Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása

Tadalafillal való kombináció alkalmazása esetén az Ambrisentan Mylan adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell emelni.

Az AMBITION vizsgálatban a betegek az első 8 héten át naponta 5 mg ambriszentánt kaptak, amelyet ezután a tolerálhatóságtól függően 10 mg-ra növeltek (lásd 5.1 pont). Amikor tadalafillal kombinálták, a betegek kezdetben napi 5 mg ambriszentánt és 20 mg tadalafilt kaptak. A tolerálhatóság függvényében a tadalafil adagját 4 hét után 40 mg-ra, míg az ambriszentán adagját 8 hét után 10 mg-ra emelték. A betegek több, mint 90%-ánál ez megvalósítható volt. Az adagok a tolerálhatóságtól függően csökkenthetők is.

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ambriszentán hirtelen leállítása nem jár a PAH rebound rosszabbodásával.

Ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagját napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni, és a beteget gondosan meg kell figyelni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Speciális betegcsoportok

Idősek

65 év feletti betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) az ambriszentánnal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ebben a betegcsoportban a kezelést óvatosan kell kezdeni, és fokozott óvatosság szükséges, ha az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelik.

Májkárosodás

Az ambriszentánt nem vizsgálták cirrhosissal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeken. Mivel az ambriszentán főként glükuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a C_{max} - és AUC-értékeket). Ezért súlyos májkárosodásban szenvedőknél, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminoszferáz-értékek (magasabbra, mint a normálérték felső határának háromszorosa $\{>3 \times \text{ULN [Upper Limit of Normal]}\}$), nem szabad az ambriszentán-kezelést elkezdeni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ambriszentán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd az 5.3 pontban a fiatal állatokra vonatkozó adatokat).

Az alkalmazás módja

A tablettát ajánlott egészben lenyelni, és étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető. Az ajánlás szerint a tablettát nem szabad kettétörni, összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás (cirrhosissal vagy anélkül) (lásd 4.2 pont).

Ha a hepatikus aminoszferázok (aszpartát-aminotranszferáz [ASAT] és/vagy alanin-aminotranszferáz [ALAT]) kiindulási értéke $>3 \times \text{ULN}$ (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) másodlagos pulmonalis hypertóniával vagy anélkül (lásd 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ambriszentánt nem vizsgálták elegendő számú betegen ahhoz, hogy megállapítsák az előny/kockázat arányt a WHO funkcionális besorolása szerinti I. osztályba tartozó PAH betegeknél.

Az ambriszentán-monoterápia hatásossága még nem bizonyított a WHO funkcionális besorolása szerinti IV. osztályba tartozó PAH betegeknél. Ha a beteg klinikai állapota romlik, fontolóra kell venni az áttérést a betegség súlyos stádiumában javallt kezelésre (pl. epoprosztenolra).

Májfunkció

A PAH-val májműködési zavarok társulnak. Autoimmun hepatitisnek megfelelő eseteket, beleértve a fennálló autoimmun hepatitis esetleges fellángolását, májkárosodást és a kezeléssel potenciálisan összefüggő májenzim-szint-emelkedéseket figyeltek meg ambriszentán alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért a hepatikus aminoszferázok (ALAT és ASAT) szintjét vizsgálni kell az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, és nem szabad a kezelést elkezdeni, ha az ALAT és/vagy ASAT kiindulási értéke $>3 \times$ ULN (lásd 4.3 pont).

A betegeknél rendszeresen figyelni kell a májkárosodásra utaló jeleket, valamint az ALAT- és ASAT-értékek havi rendszerességű ellenőrzése javasolt. Ha tartósan megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős mértékű ALAT- és/vagy ASAT-emelkedés áll fenn, vagy ha az ALAT- és/vagy ASAT-emelkedéshez májkárosodás jelei vagy tünetei (pl. sárgaság) társulnak, az ambriszentán-kezelést le kell állítani.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem észlelhetők a májkárosodás vagy sárgaság klinikai tünetei, a májenzim-eltérések rendeződését követően mérlelgethető az ambriszentán-kezelés ismételt elkezdése. Ajánlott hepatológus tanácsát kérni.

Hemoglobin-koncentráció

A hemoglobin-koncentráció és a hematokrit-érték csökkenése összefüggésbe hozható az endotelin-receptor antagonisták (ERA-k), ezen belül az ambriszentán-kezeléssel. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében mutatták ki, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott. A hemoglobin-koncentráció kiindulási állapothoz képest megfigyelt átlagos csökkenése (0,9–1,2 g/dl) fennállt a pivotális fázis 3 klinikai vizsgálatok hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéseinek keretében zajló, maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során. A forgalomba hozattal követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

Az ambriszentán-terápia elkezdése nem javasolt klinikailag jelentős anaemia esetén. Ajánlatos a hemoglobin- és/vagy a hematokrit-értékek mérése az ambriszentán-kezelés során, pl. az első és a harmadik hónap végén, majd azt követően rendszeres időközönként, a klinikai gyakorlatnak megfelelő gyakorisággal. Ha klinikailag jelentős hemoglobin- vagy hematokrit-csökkenés következik be, és egyéb okokat kizártak, fontolóra kell venni az adag csökkentését vagy a kezelés félbeszakítását. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megnőtt az anaemia előfordulási gyakorisága (15%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (7% az ambriszentán és 11% a tadalafil esetében).

Folyadékretenció

Perifériás oedemát észleltek ERA-kal, köztük ambriszentánnal kapcsolatban. Az ambriszentánnal végzett klinikai vizsgálatokban a perifériás oedema legtöbb esetben enyhe vagy közepesen súlyos volt, azonban előfordulása gyakoribb lehet és súlyosabb a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében. Perifériás oedemát rövid időtartamú klinikai vizsgálatokban gyakrabban jelentettek 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont).

Forgalomba hozatal utáni bejelentések érkeztek az ambriszentán-kezelés megkezdése után heteken belül kialakuló folyadékretencióról, ami néhány esetben diuretikus kezelést vagy hospitalizációt igényelt a folyadékháztartás rendezése érdekében, vagy dekompenzált szívelégtelenség miatt. Ha a beteg szervezetében már eleve túl sok a folyadék, ezt még az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, a klinikai állapotnak megfelelően kezelni kell.

Ha súlygyarapodással járó vagy anélküli, klinikailag jelentős folyadékretenció alakul ki, az ok, például az ambriszentán vagy a meglévő szívelégtelenség, valamint a specifikus terápia vagy az ambriszentán-kezelés leállítása esetleges szükségességének megállapítása érdekében további vizsgálatokat kell végezni. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megemelkedett a perifériás oedema előfordulási gyakorisága (45%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (38% az ambriszentán és 28% a tadalafil esetében). A perifériás oedema előfordulása a kezelés megkezdésének első hónapjában volt a legmagasabb.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknél tilos Ambrisentan Mylan-kezelést kezdeni, kivéve, ha a kezelés előtt végzett terhességi teszt eredménye negatív, és megbízható fogamzásgátlást alkalmaznak. Ha bármilyen kétség merül fel azzal kapcsolatban, hogy az adott betegnek milyen fogamzásgátlás javasolható, ajánlatos egy nőgyógyász véleményét kikérni. Az ambriszentán-kezelés alatt ajánlatos havonta elvégezni a terhességi tesztet (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Pulmonalis veno-occlusiv betegség

Vazodilatátor gyógyszerek, pl. ERA-k alkalmazása kapcsán pulmonalis oedemáról számoltak be, amikor ezeket a szereket pulmonalis veno-occlusiv betegségben szenvedő betegeknél alkalmazták. Következésképpen, ha a PAH-ban szenvedő betegeknél az ambriszentán-kezelés során akut pulmonalis oedema alakul ki, gondolni kell a pulmonalis veno-occlusiv betegség lehetőségére.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Segédanyagok

Az Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta egy azo-színezőanyagot, Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

Az Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro és *in vivo* nem-klinikai vizsgálatokban az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem indukálja az I. vagy II. típusú gyógyszer-metabolizáló enzimeket, ami arra utal, hogy kevés a lehetősége annak, hogy az ambriszentán megváltoztassa az ezeken az utakon metabolizálódó gyógyszerek profilját.

Egészséges önkénteseken vizsgálták az ambriszentán CYP3A4-induktor potenciálját, és azt találták, hogy az ambriszentánnak nincs induktor hatása a CYP3A4 izoenzimre.

Ciklosporin A

Az ambriszentán és a ciklosporin A dinamikus egyensúlyi állapotban történő együttadása esetében egészséges önkéntesekben kétszeresére nőtt az ambriszentán expozíciója. Ennek az lehet az oka, hogy a ciklosporin A gátolja az ambriszentán farmakokinetikájában résztvevő transzportereket és metabolizáló enzimeket. Ezért ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagja nem lehet több naponta egyszer 5 mg-nál (lásd 4.2 pont). A többszöri ambriszentán adagoknak nem volt hatásuk a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

Rifampicin

Rifampicin (amely az OATP [szerves anion transzporter polipeptid] inhibitora, a CYP3A és a 2C19 erős induktora, a P-gp és az uridin-difoszfo-glukuronozil-transzferázok [UGT-k] induktora) egyidejű alkalmazása az ambriszentán expozíció átmeneti (kb. kétszeres) emelkedését okozta egészséges önkénteseknél, a kezdő adagokat követően. Azonban a 8. napra a rifampicin steady state alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán kezelés alatt álló betegeket a rifampicin kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Foszfodiészteráz-inhibitorok

Egészséges önkénteseknél az ambriszentán együttadása foszfodiészteráz-inhibitorral, akár szildenafil vagy tadalafil (mindkettő a CYP3A4 szubsztrátja) nem változtatta meg jelentősen sem a foszfodiészteráz-inhibitor, sem az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

Egyéb célzott PAH-kezelések

A PAH kezelésére szolgáló egyéb szerekkel (pl. prosztanoidokkal és szolubilis guanil-cikláz stimulátorokkal) történő együttadásakor az ambriszentán hatásosságát és biztonságosságát célszerűen nem vizsgálták a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Az ismert biotranszformációs adatok alapján a szolubilis guanil-cikláz stimulátorokkal, illetve a prosztanoidokkal nem várhatóak specifikus gyógyszerkölsönhatások (lásd 5.2 pont). Azonban ezekkel a hatóanyagokkal nem végeztek specifikus gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat. Együttes alkalmazásukkor ezért óvatosság szükséges.

Orális fogamzásgátlók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban naponta egyszer adagolt 10 mg ambriszentán nem volt jelentős hatással egy kombinált orális fogamzásgátló etinilösztadiol és noretiszteron komponensének farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont). Ezen farmakokinetikai vizsgálat alapján nem várható, hogy az ambriszentán jelentősen befolyásolja az ösztrogén- vagy progesztogén alapú fogamzásgátlók hatását.

Warfarin

Az ambriszentán nem befolyásolta a warfarin steady state farmakokinetikáját és antikoaguláns aktivitását egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (lásd 5.2 pont). A warfarinnak sem volt klinikailag jelentős hatása az ambriszentán farmakokinetikájára. Emellett betegeknél az ambriszentán összességében nem befolyásolta sem a warfarin típusú antikoagulánsok heti dózist, sem a protrombin időt (PT) vagy a nemzetközi normalizált hányadost (INR).

Ketokonazol

A ketokonazol (a CYP3A4 erős inhibitora) dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolása nem eredményezte az ambriszentán expozíció klinikailag jelentős emelkedését (lásd 5.2 pont).

Az ambriszentán hatása a xenobiotikus transzporterekre

In vitro, klinikailag releváns koncentrációkban az ambriszentán nem fejt ki gátló hatást a humán transzporterekre, beleértve a P-glikoproteint (Pgp), az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP), a multi-drug rezisztencia protein 2-t (MRP2), az epesó („bile salt”) exporter pumpát (BSEP), a szerves anion transzportáló polipeptideket (OATP1B1 és OATP1B3), valamint a nátriumfüggő taurokolát kotranszporter polipeptidet (NTCP).

Az ambriszentán a Pgp által mediált kiáramlás szubsztrátja.

Patkány hepatocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok is azt igazolták, hogy az ambriszentán nem indukálta a Pgp-, a BSEP-, vagy az MRP2 protein expressziót.

Egészséges önkéntesekben az ambriszentán steady state alkalmazása nem volt klinikailag jelentős hatással az egyetlen dózisban alkalmazott Pgp-szubsztrát digoxin farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Nem indítható ambriszentán-kezelés fogamzóképes nőknél, csak abban az esetben, ha a kezelés kezdete előtt végzett terhességi teszt negatív eredményt adott és megbízható fogamzásgátló módszer kerül alkalmazásra. Az ambriszentán-kezelés során havonta terhességi teszt ajánlott.

Terhesség

Az ambriszentán a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Állatkísérletekben az ambriszentán teratogénnek bizonyult. Humán tapasztalatok nem állnak rendelkezésre.

Az ambriszentán-kezelésben részesülő nőket tájékoztatni kell a magzati károsodás kockázatáról, és ha a terhesség mégis bekövetkezne, alternatív terápiára kell áttérni (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ambriszentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az ambriszentán anyatejbe történő kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. Ezért az ambriszentánt szedő betegek esetében a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Hím állatokban az ERA-k, köztük az ambriszentán tartós adagolása testicularis tubularis atrophia kialakulásával járt (lásd 5.3 pont). Bár az ARIES-E vizsgálatban nem találtak egyértelmű bizonyítékot a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíció spermiumszámra gyakorolt káros hatásáról, az ambriszentán krónikus alkalmazását összefüggésbe hozták a spermatogenezis markereinek változásaival. Megfigyelték a plazma inhibin-B-koncentráció csökkenését és a plazma FSH-koncentráció emelkedését. A hatóanyag férfi fertilitásra gyakorolt hatása nem ismeretes, de a spermatogenezis károsodása nem zárható ki. Klinikai vizsgálatokban az ambriszentán tartós adagolásával kapcsolatosan nem változott a plazma tesztoszteronszintje.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ambriszentán kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegnek helyzetmegítélést, motoros és kognitív képességeket igénylő feladatok megoldására irányuló képességének megítélése esetén figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és az ambriszentán mellékhatás profilját (pl. vérnyomáscsökkenés, szédülés, asthenia, fáradtság) (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét a gépjárművezetés, illetve a gépek

kezelésének megkezdése előtt fel kell hívni arra, hogy milyen befolyást gyakorolhat rájuk az ambriszentán.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az önmagában, illetve kombinációban alkalmazott ambriszentán biztonságosságát klinikai vizsgálatokban több, mint 1200 PAH-ban szenvedő betegen vizsgálták (lásd 5.1 pont). A 12 hetes placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva.

A hosszabb időtartamú, nem placebo-kontrollos vizsgálatokból (ARIES-E és AMBITION (tadalafillal kombináltan)) származó információk szintén szerepelnek az alábbi táblázatban. A hosszú időtartamú, illetve tadalafillal kombinációban történt alkalmazás során nem azonosítottak korábban ismeretlen mellékhatást. Nem kontrollos klinikai vizsgálatokban hosszabb megfigyelés mellett (átlagos megfigyelési idő: 79 hét), az ambriszentán biztonságossági profilja hasonlónak bizonyult, mint a rövid távú klinikai vizsgálatokban. A rutin farmakovigilancia adatok szintén ismertetésre kerülnek.

Az ambriszentánnal kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások közé a perifériás ödéma, a folyadékretenció és a fejfájás (közte sinus fejfájás, migrén) tartozott. Nagyobb adag (10 mg) esetén magasabb volt ezen mellékhatások incidenciája és a perifériás oedema rövid időtartamú vizsgálatokban 65 évesnél idősebb betegeknél tendenciózusan súlyosabb volt (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A dóziszfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategória az ambriszentán magasabb adagjára vonatkozik. A gyakorisági kategóriák nem veszik számításba az egyéb tényezőket, beleértve a különböző vizsgálati időtartamokat, az előzetesen fennálló állapotokat és a beteg kiindulási jellemzőit. A nemkívánatos hatások fenti, a klinikai vizsgálati tapasztalatokon alapuló gyakorisági kategóriái lehet hogy nem tükrözik a mellékhatások normál klinikai gyakorlatban előforduló gyakoriságát. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatalt követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Anaemia (csökkent hemoglobinszint, csökkent hematokritérték)	Gyakori ¹	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Túlérzékenységi reakciók (pl. angiooedema, bőrkiütés, pruritus)	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Fejfájás (beleértve a sinus eredetű fejfájást, migrént)	Nagyon gyakori ²	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Szédülés	Gyakori ³	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatalt követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>			
Homályos látás, látáskárosodás	Nem ismert ⁴	Gyakori	Gyakori
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>			
Tinnitus	NJ	NJ	Gyakori
Hirtelen hallásvesztés	NJ	NJ	Nem gyakori
<i>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</i>			
Szívelégtelenség	Gyakori ⁵	Gyakori	Gyakori
Palpitatio	Gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Érbetegségek és tünetek</i>			
Hypotensio	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Bőrpír	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Ájulás	Nem gyakori ³	Gyakori	Gyakori
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>			
Orrvérzés	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Dyspnoe	Gyakori ^{3,6}	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Felső légúti (pl. nasalis, sinus) vérbőség, sinusitis, nasopharyngitis, rhinitis	Gyakori ⁷		
Nasopharyngitis		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Sinusitis, rhinitis		Gyakori	Gyakori
Orrdugulás		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>			
Émelygés, hányás, hasmenés	Gyakori ³		
Émelygés		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányás		Gyakori	Nagyon gyakori
Hasmenés		Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Székrekedés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>			
Májkárosodás (lásd 4.4 pont)	Nem gyakori ^{3, 8}	NJ	NJ
Autoimmun hepatitis(lásd 4.4 pont)	Nem gyakori ^{3, 8}	NJ	NJ
Emelkedett hepaticus transzaminázszintek	Gyakori ³	NJ	NJ
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>			
Bőrkiütés	NJ	Gyakori ⁹	Gyakori ⁹

	Ambriszentán (ARIES-C és forgalombahozatal követő szakasz)	Ambriszentán (AMBITION és ARIES-E)	Tadalafillal való kombináció (AMBITION)
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>			
Perifériás oedema, folyadékretenció	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Mellkasi fájdalom/diszkomfort	Gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Asthenia	Gyakori ³	Gyakori	Gyakori
Fáradtság	Gyakori ³	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

NJ – Nem jelentett

¹ Lásd a „Válogatott mellékhatások ismertetése” részt.

² A fejfájás gyakorisága nagyobb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén.

³ Rutin farmakovigilancia megfigyelésből származó adatok, valamint placebo-kontrollos klinikai vizsgálati tapasztalatokon alapuló gyakoriságok.

⁴ Rutin farmakovigilancia megfigyelésből származó adatok

⁵ A jelentett szívelégtelenség esetek többségéhez folyadékretenció is társult. Az adatok a rutin farmakovigilancia megfigyelésből származnak, míg a gyakoriságok a placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

⁶ Tisztázatlan etiológiájú, romló dyspnoe eseteket jelentettek röviddel az ambriszentán-kezelés megkezdését követően.

⁷ Az orrdugulás előfordulási gyakorisága dózisfüggőnek bizonyult az ambriszentán-kezelés során.

⁸ Autoimmun hepatitis eseteket, köztük autoimmun hepatitis fellángolását és májkárosodást jelentettek az ambriszentán-kezelés során.

⁹ A bőrkiütés magában foglalja az erythemás bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést, valamint a papulás és a viszkető bőrkiütést is

Válogatott mellékhatások ismertetése

Csökkenő hemoglobinszint

A forgalomba hozatalt követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.4 pont). A csökkent hemoglobinszint (anaemia) előfordulási gyakorisága magasabb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén. A 12 hetes, placebo-kontrollos, fázis 3 klinikai vizsgálatokban az ambriszentán csoportba tartozó betegeknek csökkent az átlagos hemoglobin-koncentráció, amit már a kezelés 4. hetében kimutattak (0,83 g/dl-es csökkenés); a következő 8 hét során a kiindulási értéktől való átlagos eltérések stabilizálódása volt látható. Az ambriszentánnal kezelt csoportjából összesen 17 betegnél (6,5%) észlelték a hemoglobinszint kiindulási értékhez viszonyított $\geq 15\%$ -os, a normálérték alsó határa alá eső csökkenését.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

PAH-ban szenvedő betegeknek az ambriszentán napi 10 mg-nál nagyobb adagjaival kapcsolatban nincs tapasztalat. Egészséges önkéntesnél 50 és 100 mg-os egyszeri adagok (a legnagyobb ajánlott adag 5–10-szerese) alkalmazása kapcsán fejfájás, kipirulás, szédülés, hányinger és orrdugulás jelentkezett.

Hatásmechanizmusa révén az ambriszentán túladagolása potenciálisan hypotoniához vezethet (lásd 5.3 pont). Kifejezett hypotonia esetén tényleges cardiovascularis szupportív kezelés válhat szükségessé. Specifikus antidotum nem áll rendelkezésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihipertenzívumok, egyéb antihipertenzívumok, ATC kód: C02KX02

Hatásmechanizmus

Az ambriszentán orálisan aktív, a propánsav osztályba tartozó, endotelin A (ET_A) receptor-szelektív ERA. Az endotelin jelentős szerepet játszik a PAH patofiziológiájában.

Az ambriszentán erős (K_i 0,016 nM) és igen szelektív ET_A-antagonista (megközelítőleg 4000-szer szelektívebb az ET_A-ra, mint az ET_B-re).

Az ambriszentán blokkolja az ET_A receptor altípust, ami főként a vascularis simaizomsejteken és a cardialis myocytákon található. Ez kivédi az endotelin által mediált second messenger rendszer aktivációját, amely a vasoconstrictio kiváltásáért és a simaizomsejtek proliferációjáért felelős.

Az ambriszentánnak az ET_B receptorhoz viszonyított ET_A szelektivitása várhatóan azt eredményezi, hogy érintetlenül marad az ET_B receptor által mediált vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid és prosztaciklin termelődés.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos, fázis 3 pivotális klinikai vizsgálatot végeztek (ARIES-1 és -2). Az ARIES-1 vizsgálatba 201 beteget vontak be, és az 5 mg-os és a 10 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. Az ARIES-2 vizsgálatba 192 beteget vontak be, és az 2,5 mg-os és a 5 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. A betegek az ambriszentánt mindkét vizsgálatban olyan szupportív/háttér kezelés mellett kapták, amelyben a következő gyógyszerek kombinációja szerepelhetett: digoxin, antikoagulánsok, diuretikumok, oxigén és vazodilatátorok (kalcium-csatorna blokkolók, ACE gátlók). A vizsgálatba bevont betegek IPAH-ban vagy kötőszöveti betegséggel társult PAH-ban (PAH-CTD-ben) szenvedtek. A betegek többsége a WHO funkcionális besorolása szerinti II. (38,4%) illetve III. osztály (55,0%) tüneteit mutatta. Azokat a betegeket, akiknek korábban meglévő májbetegségük volt (cirrhosis vagy klinikailag jelentős mértékben emelkedett aminoszulfidok), valamint a célzott PAH-terápiát (pl. prosztanoidokat) kapó betegeket kizárták a vizsgálatból. A hemodinamikai jellemzőket ezekben a vizsgálatokban nem értékelték.

A fázis 3 vizsgálatokra meghatározott elsődleges végpont a fizikai terhelhetőség javulása volt, amit a 6 perces járási távolság (6 Minute Walk Distance, 6MWD) kiindulási értékhez viszonyított változásával mértek a 12. héten. Az ambriszentán-kezelés mindkét vizsgálatban, valamennyi ambriszentán adag esetén, a 6MWD szignifikáns javulását eredményezte.

Az ARIES-1 és ARIES-2 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 5 mg-mal kezelt csoportban 30,6 m (95%-os CI: 2,9–58,3; p = 0,008), illetve 59,4 m (95%-os CI: 29,6–89,3; p < 0,001) volt. Az ARIES-1 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 10 mg-mal kezelt csoportban 51,4 m (95%-os CI: 26,6–76,2; p < 0,001) volt.

A fázis 3 (ARIES-C) vizsgálatra vonatkozóan előre meghatározott szempontok szerinti kombinált elemzést végeztek. A placebo-korrigált átlagos 6MWD javulás az 5 mg-os csoportban 44,6 m (95%-os CI: 24,3–64,9 m; p < 0,001), a 10 mg-os csoportban 52,5 m (95%-os CI: 28,8–76,2 m; p < 0,001) volt.

Az ARIES-2 vizsgálatban az ambriszentán (a kombinált dózisú csoportban) a placebóhoz képest szignifikánsan megnyújtotta a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt (p < 0,001), a relatív házard 80%-kal csökkent (95%-os CI: 47% – 92%). A következőkre terjedt ki a vizsgálat: halálozás, tüdő-transzplantáció, PAH miatti hospitalizáció, pitvari septostomia, egyéb PAH gyógyszerek adása és a korai kimaradás kritériumai. A kombinált dózisú csoportban az SF-36 Health Survey fizikális funkció skálájában statisztikailag szignifikáns emelkedést tapasztaltak (3,41 ±6,96), a placebóhoz képest

($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Az ambriszentán-kezelés eredményeképpen a Borg Dyspnoea Index (BDI) statisztikailag szignifikáns mértékben javult a 12. hétre (placebóval korrigált BDI-nél $-1,1$ [95%-os CI: $-1,8 - -0,4$; $p = 0,019$; kombinált dózisú csoport]).

Hosszútávú adatok

Az ARIES-1 és -2 vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszútávú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatba, az ARIES-E-be történő beválasztásra ($n = 383$). Az összesített átlagos expozíció 145 ± 80 hét, míg a maximális expozíció kb. 295 hét volt. E vizsgálat fő elsődleges végpontjai a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíciójához társuló mellékhatások incidenciája és súlyossága (beleértve a szérum májfunkciós vizsgálati eredményeket is) voltak. A hosszú időtartamú ambriszentán-expozícióhoz társuló, megfigyelt mellékhatások általában megegyeztek a 12 hetes placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyelttel.

Az ambriszentánt kapó betegek (kombinált ambriszentán dózis csoport) túlélésének megfigyelt valószínűsége az 1. évnél 93%, a 2. évnél 85%, míg a 3. évnél 79% volt.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban (AMB222) 36, ambriszentánnal kezelt betegen azt vizsgálták, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő emelkedett szérum aminoszferáz-koncentrációk olyan betegeknél, akiknél korábban félbeszakítottak egy másik ERA-kezelést kóros aminoszferáz-értékek miatt. Az átlagosan 53 hetes ambriszentán-kezelés alatt a vizsgálatba bevont betegek közül senkinél sem mértek bizonyítottan $>3 \times$ ULN szérum ALT aktivitást, ami a kezelés végleges megszakítását vonná maga után. A betegek 50%-ánál emelték ezen időszakban az ambriszentán dózisát 5 mg-ról 10 mg-ra.

Valamennyi fázis 2 és 3 vizsgálatban (beleértve a vizsgálatok nyílt kiterjesztését is) a 79,5 hetes átlagos expozíciós idő alatt a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ($>3 \times$ ULN) szérum aminoszferáz eltérések kumulatív incidenciája 17 volt a 483 vizsgálati személynél. Ez 100 ambriszentán expozíciós betegenként 2,3 esemény gyakoriságot jelent. Az ARIES E nyílt elrendezésű, hosszútávú, kiterjesztéses vizsgálatban a normálérték felső határát több, mint háromszoros mértékben meghaladó szérum aminoszferáz-szint emelkedés kialakulásának 2 éves kockázata az ambriszentánnal kezelt betegeknél 3,9% volt.

Egyéb klinikai információ

Egy fázis 2 vizsgálatban (AMB220) a PAH-ban szenvedő betegeknél ($n = 29$) 12 hetes kezelés után a hemodinamikai paraméterek javulása volt megfigyelhető. Az ambriszentán-kezelés eredményeként az átlagos szív-index növekedett, az átlagos pulmonális artériás nyomás csökkent, és az átlagos pulmonális vasculáris rezisztencia csökkent.

Az ambriszentán kezelés során a szisztolés és a diasztolés vérnyomásérték csökkenését jelentették. Tizenkét hetes időtartamú placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a kiindulási állapottól a kezelés végéig a szisztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése 3 Hgmm, a diasztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése pedig 4,2 Hgmm volt. A hosszútávú, nyílt elrendezésű ARIES-E vizsgálatban a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek átlagos csökkenése a maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során megmaradt.

Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatban nem tapasztaltak klinikai jelentőséggel bíró változásokat az ambriszentán vagy a szildenafil farmakokinetikájában, és a kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az ARIES-E vizsgálatban az ambriszentánt és szildenafil egyidejűleg kapó betegek száma 22 (5,7%), az AMB222 vizsgálatban pedig 17 (47%) volt. Nem állapítottak meg további biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

A tadalafillal való kombináció klinikai hatásossága

Egy multicentrikus, kettős-vak, aktív komparátoros, eseményalapú, fázis 3 eredményességi vizsgálatot

(AMB112565/AMBITION) végeztek az ambriszentán és a tadalafil kezdetektől való kombinációjának, illetve mind az ambriszentán és a tadalafil monoterápiában való alkalmazásának összehasonlító értékelésére 500, korábban kezelésben még nem részesült PAH beteg részvételével, akiket 2:1:1 arányban randomizáltak a kezelési csoportok megadott sorrendjében. Egyetlen betegnek sem adtak csak placebót. A primer analízist a kombinációs csoport és a monoterápiás csoportok összesítése között végezték el. Szupportív összehasonlító elemzést szintén végeztek a kombinációs kezelést kapó csoport, illetve az egyes monoterápiás csoportok között. A jelentős mértékű anaemiában, folyadékretencióban vagy ritka retinabetegségeken szenvedőket a vizsgáloi kritériumoknak megfelelően kizárták. Szintén kizárásra kerültek a kiindulási időpontban a normálérték felső határánál kétszer magasabb ALAT- és ASAT-szinttel rendelkező betegek.

A kiindulási időpontban a betegek 96%-a korábban semmilyen PAH-specifikus kezelést sem kapott, és a diagnózistól a vizsgálatba való belépésig terjedő medián időtartam 22 nap volt. A betegek a kezelést 5 mg ambriszentánnal és 20 mg tadalafillal kezdték, majd a 4. héten a tadalafil adagját 40 mg-ra, és a 8. héten az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelték, amennyiben nem jelentkeztek tolerálhatósági problémák. A kombinált kezelés kettős-vak medián időtartama több, mint 1,5 év volt.

Az elsődleges végpont az az időpont volt, amikor először jelentkezett klinikai sikertelenséget jelző esemény, amelynek meghatározása az alábbi:

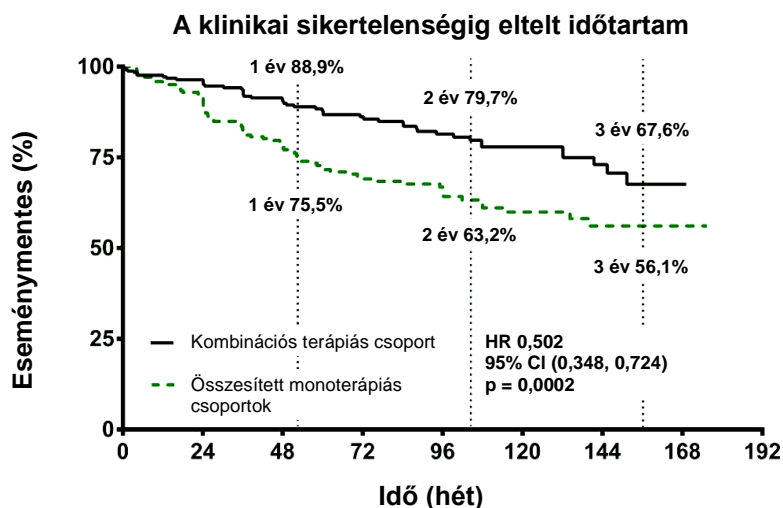
- halál, vagy
- a romló PAH miatti hospitalizáció,
- a betegség progressziója,
- hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz.

Az összes beteg átlagéletkora 54 év volt (SD 15; tartomány: 18–75 év). A WHO FO a kiindulási időpontban II (31%), illetve III (69%) volt. A vizsgálati populációban a leggyakoribb etiológia (56%) az idiopathiás vagy örökletes PAH volt, amelyet a kötőszöveti rendellenességek miatti PAH (37%), a gyógyszerek, illetve toxinok miatti PAH (3%), a korrigált, egyszerű, veleszületett szívbetegség (2%) és a HIV miatti PAH (2%) követett. A WHO II. illetve III. FO-ba tartozó betegeknél a 6MWD kiindulási átlagértéke 353 méter volt.

A terápiás eredményeket értékelő végpontok

A kombinációs kezelés a végső értékelő kontrollvizsgálatig az összesített monoterápiás csoporthoz viszonyítva az összetett klinikai sikertelenséget értékelő végpont 50%-os kockázatsökkenését eredményezte (relatív hazard [HR] 0,502; 95% CI: 0,348–0,724; $p = 0,0002$) [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatását a hospitalizációk kombinációs terápia alatti 63%-os csökkenése határozta meg, amely korán alakult ki, és azt követően fennmaradt. A kombinációs terápia elsődleges végpontban mutatott hatásossága konzisztens volt az egyes monoterápiákkal való összehasonlítás, továbbá az életkori, etnikai, földrajzi és etiológiai alcsoportok (iPAH/hPAH és PAH-CTD) esetében is. A hatás mind a II, mind a III. FO-ba sorolt betegek esetében szignifikáns volt.

1. ábra



A fokozott kockázatú betegek száma:

Kombináció:	253	229	186	145	106	71	36	4
Összesített monoterápiás csoportok:	247	209	155	108	77	49	25	5

1. táblázat

	Ambriszentán + Tadalafil (N = 253)	Monoterápiák, összesített (N = 247)	Ambriszentán monoterápia (N = 126)	Tadalafil monoterápia (N = 121)
Az első klinikai sikertelenséget jelző eseményig (megítelt) eltelt időtartam				
Klinikai sikertelenség, szám (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Relatív hazard (95%- os CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-érték, Lograng próba		0,0002	0,0004	0,0045
Az első klinikai sikertelenséget jelző esemény összetevője (megítelt)				
Halálozás (össz)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Súlyosbodó PAH miatti hospitalizáció	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
A betegség progressziója	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Súlyosbodó PAH miatti első hospitalizációig eltelt időtartam (megítelt)				
Első hospitalizáció, szám (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Relatív hazard (95%- os CI)		0,372	0,323	0,442
p-érték, Lograng próba		0,0002	<0,0001	0,0124

Másodlagos végpontok

A vizsgált másodlagos végpontok:

2. táblázat

Másodlagos végpontok (változások a kiindulási időponttól a 24. hétig)	Ambriszentán + Tadalafil	Monoterápiák, összesített	Különbség és konfidencia intervallum	p-érték
NT-proBNP (%-os csökkenés)	-67,2	-50,4	% különbség -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
A 24. héten kielégítő klinikai választ elérő betegek %-os aránya	39	29	Esélyhányados 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MWD (méter, medián változás)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopathiás tüdőfibrosis

492, idiopathiás tüdőfibrosisos (IPF-ben) beteggel (ambriszentán-csoport: N = 329; placebo-csoport: N = 163) egy vizsgálatot (ARTEMIS-IPF vizsgálat) végeztek, amelyben a betegek 11%-a szenvedett másodlagos pulmonalis hypertóniában (WHO 3. csoport), azonban azt idő előtt leállították, amikor megállapították, hogy nem teljesíthető az elsődleges hatásossági végpont. Kilencven esetben (27%) az IPF progresszióját (benne légzőszervi okokból történt hospitalizációkkal) vagy halálozást figyeltek meg az ambriszentán-csoportban, szemben a placebo-csoportban észlelt 28 eseménnyel (17%). Ezért az ambriszentán alkalmazása másodlagos pulmonalis hypertóniával társult vagy azzal nem társult IPF-ben szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben az ambriszentán gyorsan felszívódik. Orális adagolás esetén az ambriszentán maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) általában jellemzően a bevétel utáni kb. 1,5 órával éri el, mind éhgyomorra, mind táplálékbevitelt követően. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) dózisarányosan növekszik a terápiás dózistartományban. Az egyensúlyi állapot (steady state) általában 4 napos ismételt adagolást követően alakul ki.

Egy vizsgálatban, amelyben a táplálék hatását elemezték, egészséges önkénteseknek éhezést, illetve magas zsírtartalmú étkezést követően ambriszentánt adagolva azt tapasztalták, hogy a C_{max} 12%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A csúcskoncentráció csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért az ambriszentán étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az ambriszentán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az ambriszentán *in vitro* plazmafehérje kötődése átlagosan 98,8%-os volt, és 0,2–20 mikrogramm/ml tartományban független volt a koncentrációtól.

Az ambriszentán elsősorban (96,5%-ban) az albuminhoz kötődik és csak kisebb mértékben az alfa₁-glikoproteinsavhoz.

Az ambriszentán kismértékben jut be a vörösvértetekbe: az átlagos vér/plazma hányados férfiakban 0,57, míg nőkben 0,61.

Biotranszformáció

Az ambriszentán nem-szulfonamid (propánsav) típusú ERA.

Az ambriszentán glükuronidáció útján számos UGT izoenzim (UGT1A9S, UGT2B7S és UGT1A3S) révén ambriszentán-glükuroniddá alakul (13%). Az ambriszentán oxidatív metabolizáción is átesik, főként a CYP3A4, kisebb mértékben a CYP3A5 és CYP2C19 enzimek közreműködésével, aminek során 4-hidroximetil-ambriszentán képződik (21%), amely további glükuronidáció révén 4-hidroximetil-ambriszentán-glükuroniddá alakul (5%). A 4-hidroximetil-ambriszentán kötődési affinitása a humán endotelin receptorhoz 65-ször kisebb, mint az ambriszentáné. Ezért a plazmában kimutatott koncentrációkban (kb. 4% az ambriszentán anyavegyülethez viszonyítva) nem várható, hogy a 4-hidroximetil-ambriszentán hozzájáruljon az ambriszentán farmakológiai aktivitásához.

In vitro adatok azt jelzik, hogy az ambriszentán 300 μM -nál 50% alatti arányban gátolta az UGT1A1-t, az UGT1A6-t, az UGT1A9-t és az UGT2B7-t (legfeljebb 30%-ig), valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimeket (legfeljebb 25%-ig). *In vitro*, klinikailag releváns koncentrációban az ambriszentánnak nincs gátló hatása a humán transzporterekre, beleértve a Pgp-t, BCRP-t, MRP2-t, BSEP-et, OATP1B1-et, OATP1B3-at és NTCP-t. Ezen felül az ambriszentán nem indukálja patkány hepatocitákban az MRP2, a Pgp, illetve a BSEP protein expressziót. Mindent egybevéve az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban (plazma C_{max} legfeljebb 3,2 μM) várhatóan nem gyakorol hatást az UGT1A1-re, UGT1A6-ra, UGT1A9-re, az UGT2B7-re, valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimekre, illetve a BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 és NTCP által közvetített transzportra.

Az ambriszentán hatását – dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 10 mg dózisban) – az egyszeri dózisú (25 mg) warfarin farmakokinetikájára, valamint a protrombin idővel (PT), illetve a nemzetközi normalizált hányadossal (INR) jellemzett farmakodinámiájára 20 egészséges önkéntesen vizsgálták. Az ambriszentánnak nem volt klinikailag releváns hatása sem a warfarin farmakokinetikájára, sem farmakodinámiájára. Hasonlóképpen, a warfarinnal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

19 egészséges önkéntesen vizsgálták a 7 napos szildenafil adagolás (naponta háromszor 20 mg) hatását egyetlen ambriszentán adag farmakokinetikájára, valamint a 7 napos ambriszentán adagolás (naponta egyszer 10 mg) hatását egyetlen szildenafil adag farmakokinetikájára. Az ambriszentánnal való együttadást követően a szildenafil C_{max} 13%-os emelkedésétől eltekintve a szildenafil, az N-dezmetil-szildenafil és az ambriszentán farmakokinetikai paramétereiben nem volt egyéb változás. A szildenafil C_{max} enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak (lásd 4.5 pont).

Huszonhárom egészséges önkéntesen vizsgálták az ambriszentán dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 10 mg) hatását az egyszeri adagban alkalmazott tadalafil farmakokinetikájára, valamint a tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 40 mg) hatását az egyszeri dózisban alkalmazott ambriszentán farmakokinetikájára. Az ambriszentánnak semmiféle klinikailag releváns hatása nem volt a tadalafil farmakokinetikájára. Hasonlóképpen, a tadalafillal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Ketokonazol (naponta egyszer 400 mg) ismételt adagolásának a hatását vizsgálták egyetlen 10 mg-os ambriszentán adag farmakokinetikájára 16 egészséges önkéntesnél. Az ambriszentán expozíciója az $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ -, ill. C_{max} -értékkel mérve 35%-kal, ill. 20%-kal emelkedett. Az expozícióban bekövetkezett változásoknak azonban valószínűleg nincs klinikai jelentősége, ezért az ambriszentán adható együtt ketokonazzal.

Egészséges önkénteseken vizsgálták a ciklosporin A ismételt adagolásának (100–150 mg naponta kétszer) hatását az ambriszentán (5 mg naponta egyszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban, valamint az ambriszentán ismételt adagolásának (5 mg naponta egyszer) hatását a ciklosporin A (100–150 mg naponta kétszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban. Többszöri ciklosporin adagok alkalmazása esetén az ambriszentán C_{max} és $AUC_{(0-\tau)}$ értéke megemelkedett (48%-kal illetve 121%-kal). Ezen változások alapján az ambriszentán adagját ciklosporin A-val történő együttadás esetén napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni (lásd 4.2 pont). Azonban a többszöri ambriszentán adagoknak nem volt klinikailag releváns hatása a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

A rifampicin (naponta egyszer 600 mg) akut és ismételt adagolásának az ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) steady state farmakokinetikájára kifejtett hatását egészséges önkénteseken vizsgálták. A rifampicin kezdő adagjait követően az ambriszentán $AUC_{(0-\tau)}$ értékének átmeneti emelkedését figyelték meg (az első rifampicin adag után 121%, a második után 116%), aminek vélhetően a rifampicin által közvetített OATP-gátlás volt az oka. Mindazonáltal, a 8. napra a rifampicin többszöri adagolásának már nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ismételt ambriszentán adagok (10 mg) hatását egyetlen digoxin adag farmakokinetikájára 15 egészséges önkéntesnél vizsgálták. Többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén a digoxin AUC_{0-last} értéke, valamint a mélyponti koncentráció enyhén emelkedett, és a digoxin C_{max} -értéke 29%-kal nőtt. A digoxin expozíció többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén megfigyelt emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és nem indokolja a digoxin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont).

Egészséges önkéntes nőknél vizsgálták a 12 napig adagolt ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) hatását egy etinilösztadiolt (35 µg) és noretiszteront (1 mg) tartalmazó orális fogamzásgátló egyszeri adagjának farmakokinetikájára. A C_{max} és az $AUC_{(0-\infty)}$ érték kissé csökkent az etinilösztadiol esetében (8%-kal ill. 4%-kal), és kissé emelkedett a noretiszteron esetében (13%-kal ill. 14%-kal). Ezek az etinilösztadiol vagy a noretiszteron expozícióban észlelt változások csekélyek voltak, és valószínűleg nincs klinikai jelentőségük (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az ambriszentán és metabolitjai elsősorban az epével választódnak ki, hepatikus és/vagy extrahepatikus metabolizációt követően. Orális adagolást követően a bevitt dózisnak kb. 22%-a jelenik meg a vizeletben, 3,3%-ban változatlan ambriszentán formájában. Emberben a plazma felezési idő 13,6–16,5 óra.

Speciális betegcsoportok

Egészséges önkénteseken és PAH-ban szenvedő betegeken végzett populációs farmakokinetikai elemzések eredményei alapján a nemnek vagy az életkornak nincs klinikailag szignifikáns hatása az ambriszentán farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az ambriszentánnak sem renális metabolizmusa, sem renális clearance-e (kiválasztása) nem számottevő. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a kreatininclearance-érték statisztikailag szignifikáns kovariánsnak bizonyult, ami befolyásolja az ambriszentán orális clearance-ét. Azonban az orális clearance csökkenésének mértéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél csekély (20–40%), ezért valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél azonban óvatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mivel az ambriszentán főként glukuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a C_{max} - és AUC-értékeket). Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján az orális clearance csökkent értéket mutatott, a bilirubinszintek emelkedése következtében. A bilirubin hatás jelentősége azonban nem számottevő (összehasonlítva egy tipikus beteggel, akinek bilirubinszintje 0,6 mg/dl, egy emelkedett (4,5 mg/dl) bilirubinszintű beteg esetében az orális ambriszentán clearance-e kb. 30%-kal alacsonyabb). Az ambriszentán farmakokinetikáját nem vizsgálták cirrhosisal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért az ambriszentán-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél akik súlyos májkárosodásban szenvednek, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminosztransferáz-értékek ($>3 \times$ ULN) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A csoportra jellemző primer farmakológiai hatása következtében az ambriszentán egyetlen nagy adagja (azaz túl nagy adagja) az artériás vérnyomást csökkentheti, és potenciálisan hypotenziót és vasodilatációval kapcsolatos tüneteket okozhat.

Azt találták, hogy az ambriszentán nem gátolja az epesav transzportot, és nem okoz kifejezett hepatotoxicitást.

Krónikus adagolás után rágcsőknál az orrüreg epithelium gyulladását és elváltozását figyelték meg, a humán terápiás szintnél alacsonyabb expozíciók esetén. Kutyaon enyhe gyulladós reakciókat észleltek olyan nagy ambriszentán dózisok krónikus adagolását követően, amelyekkel a betegeknél megfigyelt expozíciók több mint 20-szorosát érték el.

Az orrkagylócsont rosták hyperplasiáját figyelték meg ambriszentánnal kezelt patkányok orrüregében, a klinikai AUC háromszorosának megfelelő expozíciós szintek esetén. Nem észleltek ambriszentánnal kapcsolatban orrkagyló hyperplasiát egerekben és kutyaon. Patkányoknál az orrkagyló hyperplasia ismert reakció a nasalis gyulladásra, más vegyületekkel szerzett tapasztalatok alapján.

Az ambriszentán clastogen hatást mutatott *in vitro*, emlős sejteken magas koncentrációkban vizsgálva. Nem találtak bizonyítékot az ambriszentán mutagén hatására baktériumokon, és nem bizonyult genotoxikusnak két *in vivo*, rágcsőkon végzett vizsgálatban.

Nem volt karcinogén potenciálra utaló bizonyíték a patkányokon és egereken orális adagolással végzett 2 éves vizsgálatokban. A legmagasabb adagnál hím patkányoknál kissé emelkedett egy jóindulatú daganatnak, a mamma-fibroadenomának az előfordulása. Ennél az adagnál (a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-érték alapján) az ambriszentán szisztémás expozíciója hím patkányokban a 10 mg/ttkg-os klinikai dózissal elért érték 6-szorosa volt.

Hím patkányokon és egereken ismételt orális adagolással végzett, biztonságossági túréshatár nélküli toxicitási és fertilitási vizsgálatok során testicularis tubularis atrophiat észleltek, amelyhez esetenként aspermia társult. Az adagolás utáni időszakban végzett értékelés szerint a hereelváltozások nem voltak teljes mértékben reverzibilisek. Nem észleltek azonban testicularis elváltozásokat kutyaon a legfeljebb 39 hétig tartó, az AUC alapján az emberben mértnek 35-szörösét kitevő expozíció mellett végzett vizsgálatokban. Hím patkányokban az ambriszentán egyik vizsgált dózisa (legfeljebb 300 mg/kg/nap) sem gyakorolt hatást a spermiumok motilitására. A morfológiailag normális spermiumok százalékos arányának enyhe ($<10\%$) csökkenését figyelték meg 300 mg/kg/nap dózis mellett, míg 100 mg/kg/nap dózissal (a napi 10 mg-os klinikai expozíció több mint 9-szerese) ezt nem észlelték. Az ambriszentán férfiak fertilitására gyakorolt hatása nem ismert.

Az ambriszentán teratogénnek bizonyult patkányokban és nyulakban. Az alsó állkapocs, a nyelv és/vagy a szápad rendellenességeit észlelték valamennyi alkalmazott adagban. Ezenfelül a patkányokkal végzett vizsgálat az interventricularis septum defektusok, a nagyér defektusok, a pajzsmirigy és thymus abnormalitások és a basisphenoidalis csont ossificatió nagyobb incidenciáját,

valamint a jobb oldal helyett a húgyhólyag bal oldalán lévő umbilicalis artéria előfordulását mutatta. A teratogenitás feltételezhetően az ERA-k osztályára jellemző hatás.

A nőtény patkányoknak a vemhesség késői szakaszától kezdve a laktáció végéig adagolt ambriszentán nemkívánatos hatással volt az anya viselkedésére, csökkentette a kölykök túlélését, továbbá rontotta az utódok reprodukciós képességét (a necropsia során kis heréket találtak), a legnagyobb ajánlott humán dózisnak megfelelő AUC 3-szorosát kitevő expozíció mellett.

Fiatal patkányoknál az ambriszentán napi egyszeri, szájon át, a szülés utáni 7. naptól 26., 36. vagy 62. napig történő alkalmazása esetén légzési hangokat, apnoe és hipoxia észlelését követően az agytömeg csökkenése (–3%-tól –8%-ig) lépett fel, morfológiai vagy idegrendszeri változások nélkül. Ezeket a hatásokat az AUC alapján a 10 mg-os (9 és 15 éves kor között) humán gyermekkori expozíció körülbelül 1,8–7-szeres alkalmazásánál figyelték meg. Ezen megállapítások gyermekpopulációra gyakorolt klinikai jelentősége nem igazolt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz (E460i)

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát (E570)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Alluravörös AC (E129) alumínium lakk

Indigókármin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVdC buborékcsomagolás

30 filmtablettát tartalmazó csomagolás, illetve 30 × 1 filmtablettát tartalmazó egységadagos buborékcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

vagy

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

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A készítmény forgalmazásának megkezdése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja minden területen egyeztetni a nemzeti kompetens hatóságokkal a disztribúciós tervet, valamint gondoskodik arról, hogy az Ambrisentan Mylan-t szedő betegek megkapják a szükséges tájékoztató anyagokat.

- Betegemlékeztető kártya

A betegemlékeztető kártyának a következő üzeneteket kell tartalmaznia:

- Hogy az Ambrisentan Mylan állatoknál teratogén
- Hogy terhes nők nem szedhetik az Ambrisentan Mylan-t
- Hogy a fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell használniuk
- Hogy havonként terhességi tesztet kell végezni
- Hogy rendszeresen monitorozni kell a májfunkciót, ugyanis az Ambrisentan Mylan májkárosodást okozhat.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta

ambriszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ambriszentán tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 St. Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta

ambriszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ambriszentán tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

30 × 1 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 St. Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta

ambriszentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan S.A.S

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta

ambriszentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan S.A.S

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta

ambriszentán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Ambrisentan Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ambrisentan Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ambrisentan Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ambrisentan Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ambrisentan Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ambrisentan Mylan ambriszentán hatóanyagot tartalmaz. Az ambriszentán az egyéb vérnyomáscsökkentőknek nevezett gyógyszer család tagja.

A gyógyszer felnöttek pulmonális artériás magas vérnyomásának (angol orvosi rövidítéssel PAH) kezelésére szolgál. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító veröerek (tüdő [pulmonális] artériák) magas vérnyomása. A PAH betegségben szenvedöknél ezek a veröerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni ezeken a vért. Ez okozza, hogy a betegek fáradékonyak, szédülnek és légzésük elégtelen, kapkodó.

Az Ambrisentan Mylan tágítja a tüdőveröereket, így a szív könnyebben tudja rajtuk keresztül pumpálni a vért.

Ezáltal csökken a vérnyomás és enyhülnek a tünetek.

Az Ambrisentan Mylan a PAH kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazható.

2. Tudnivalók az Ambrisentan Mylan szedése előtt

Ne szedje az Ambrisentan Mylan-t:

- ha **allergiás** az ambriszentánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha terhes**, ha **terhességet tervez**, illetve ha **teherbe eshet**, mivel nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Terhesség” címszó alatti információkat is.
- ha **szoptat**. Olvassa el a „Szoptatás” címszó alatti információkat.

- ha **májbetegségben** szenved. Közölje ezt kezelőorvosával, aki eldönti, hogy a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára.
- ha ismeretlen eredetű **tüdőhegesedése** (idiopátiás tüdőfibrózis) van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- májpanaszai vannak,
- ha vérszegénysége van (alacsony a vörösvértestszáma),
- ha kezén, bokáin vagy lábfejein folyadékfelhalmozódás miatt duzzanat van (*perifériás ödéma*),
- tüdőbetegsége van, amelyben a tüdő vénái elzáródnak (*pulmonális veno-okkluzív betegség*).

Közölje ezt **kezelőorvosával, aki eldönti**, hogy az Ambrisentan Mylan megfelelő-e az Ön számára.

Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt Ön elkezdene szedni az Ambrisentan Mylan-t, majd a kezelés alatt rendszeres időközönként, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze:

- nem vérszegény-e,
- megfelelő-e a májműködése.

→ Fontos, hogy rendszeresen elvégezzék Önnél ezeket a vérvizsgálatokat mindaddig, amíg szedi az Ambrisentan Mylan-t.

A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- magas testhőmérséklet (láz),
- hasi fájdalom,
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- sötét színű vizelet,
- bőrviszketés.

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli:

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Gyermekek és serdülők

Az Ambrisentan Mylan nem javasolt gyermekek és 18 éven aluli serdülők kezelésére, mert a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ebben a korcsoportban nem ismeretes.

Egyéb gyógyszerek és az Ambrisentan Mylan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön Ambrisentan Mylan adagját, ha ciklosporin A-t (egy szervátültetés után vagy pszoriázis kezelésére alkalmazott gyógyszer) kezd el szedni.

Ha Ön rifampicint szed (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum), kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, amikor szedni kezdi az Ambrisentan Mylan-t.

Ha egyéb gyógyszereket szed a PAH kezelésére (pl. iloprosztot, epoprosztenolt, szildenafilfilt), kezelőorvosa szükségesnek tarthatja az Ön állapotának rendszeres ellenőrzését.

→ **Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

Terhesség

Az Ambrisentan Mylan károsíthatja a magzatot, ha a fogamzás a kezelés megkezdése előtt, alatt vagy közvetlenül a kezelést követő időszakban történt.

→ **Ha fennáll a lehetősége, hogy teherbe essen, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia** az Ambrisentan Mylan szedése alatt. Beszéljen erről kezelőorvosával.

→ **Ne szedje az Ambrisentan Mylan-t, ha terhes vagy terhességet tervez.**

→ **Ha teherbe esne, vagy úgy gondolja, hogy terhes** az Ambrisentan Mylan-kezelés időtartama alatt, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége, mielőtt Ön elkezdené szedni az Ambrisentan Mylan-t, illetve a gyógyszeres kezelés ideje alatt rendszeresen, kezelőorvosa terhességi teszt elvégzését fogja kérni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Ambrisentan Mylan átjut-e az anyatejbe.

→ **Ne szoptasson az Ambrisentan Mylan-kezelés időtartama alatt.** Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

Ha Ön Ambrisentan Mylan-t szedő férfibeteg, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkentheti a spermiumszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezzel kapcsolatban bármilyen kérdése vagy aggodalma van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ambrisentan Mylan okozhat olyan mellékhatásokat pl. alacsony vérnyomást, szédülést, fáradtságot (lásd 4. pont), amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Betegségének tünetei szintén ronthatják a vezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

→ **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát.**

Az Ambrisentan Mylan tablettá laktózt és Alluravöröst (E129) tartalmaz

Az Ambrisentan Mylan tablettá kis mennyiségben laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny:

→ **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt elkezdené szedni az Ambrisentan Mylan-t.

Az Ambrisentan Mylan tablettá egy színezőanyagot tartalmaz, az Alluravörös AC (E129) alumínium laktot, amely allergiás reakciókat okozhat.

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Ambrisentan Mylan-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Ambrisentan Mylan-t kell szednie?

Az Ambrisentan Mylan szokásos adagja egy 5 mg-os tablettát, naponta egyszer. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy naponta egyszer 10 mg-ra emeli az adagot.

Ha ciklosporin A-t szed, ne vegyen be többet, mint naponta egyszer egy 5 mg-os Ambrisentan Mylan tablettát.

Hogyan kell szedni az Ambrisentan Mylan-t?

Lehetőleg minden nap ugyanabban az időben vegye be a tablettát. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni, nem szabad eltörni, összetörni vagy szétrágni. Az Ambrisentan Mylan-t be lehet venni étellel és anélkül is.

Ha az előírtnál több Ambrisentan Mylan-t vett be

Ha túl sok tablettát vett be, akkor nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél olyan mellékhatások, mint pl. a fejfájás, kipirulás, szédülés, émelygés vagy alacsony vérnyomás, amely szédelgést okozhat:

→ **Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért**, ha az előírtnál több tablettát vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Ambrisentan Mylan-t

Ha elfelejtette bevenni az Ambrisentan Mylan egy adagját, vegye be a tablettát, mihamarabb észébe jut, azután folytassa a gyógyszer szedését az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására**

Ne hagyja abba az Ambrisentan Mylan szedését, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja

Az Ambrisentan Mylan olyan gyógyszer, melyet a PAH betegség kezelésére folyamatosan kell szednie.

→ **Ne hagyja abba az Ambrisentan Mylan szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélné.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Állapotok, amelyek megjelenésére Önnek és kezelőorvosának figyelnie kell:

Allergiás reakciók

Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb egy esetben** jelentkezhet. Észlelhet bőrküütést vagy viszketést és duzzanatot (rendszerint az arcon, az ajkakon, a nyelven és a torokban), amely légzési és nyelési nehézséget okozhat.

Duzzanat (ödéma), különösen a bokákon és a lábfejekon

Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből egynél több esetben** jelentkezhet.

Szívelégtelenség

Ezt az okozza, hogy a szív nem pumpál ki elég vért, ami légszomjat, rendkívüli fáradtságot és a bokák és lábfejek duzzanatát okozhatja. Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb egy esetben** jelentkezhet.

Vérszegénység (csökkent vörösvértestszám)

Ez egy vérképzőszervi rendellenesség, amely fáradtságot, gyengeséget, légszomjat és általános rossz közérzetet okozhat. Néha vérátömlesztést is szükségessé tehet. Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből több, mint egy esetben** jelentkezhet.

Alacsony vérnyomás (hipotenzio)

Ez enyhe szédülést okozhat. Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb egy esetben** jelentkezhet.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha kialakulnak Önnél ezek a mellékhatások, illetve ha az Ambrisentan Mylan bevételét követően hirtelen jelennek meg.

Fontos, hogy rendszeresen végezzenek Önnél vérvizsgálatot a vérszegénység és a megfelelő májműködés ellenőrzésére. **Mindenképpen olvassa el a 2. pontban** szereplő „Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége”, illetve „A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak” című részt.

Az egyéb mellékhatások közé az alábbiak tartoznak

Nagyon gyakori mellékhatások:

- fejfájás,
- szédülés,
- szívdobogásérzés (szapora vagy szabálytalan szívverés),
- súlyosbodó légszomj röviddel az Ambrisentan Mylan bevétele után,
- orrfolyás vagy orrdugulás, pangás vagy fájdalom az orrmelléküregekben,
- hányinger,
- hasmenés,
- fáradtságérzet.

A tadalafillal (egy másik, PAH-ban alkalmazott gyógyszerrel) kombinációban adva A fentiekén túl:

- bőrpír,
- hányás,
- mellkasi fájdalom/kellemetlen érzés a mellkasban.

Gyakori mellékhatások:

- homályos látás vagy a látás egyéb megváltozása,
- ájulás,
- a májműködéssel kapcsolatos vérvizsgálatok kóros eredményei,
- orrfolyás,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- mellkasi fájdalom vagy szorító érzés,
- bőrpír,
- hányás,
- gyengeségérzet
- orrvérzés,
- bőrkiütés.

A tudalafillal kombinációban adva

A fentiekén túl, a májműködéssel kapcsolatos vérvizsgálatok kóros eredményeinek kivételével:

- fülszűrés (*tinnitusz*), csak akkor, ha kombinációs kezelést alkalmaznak.

Nem gyakori mellékhatások:

- májkárosodás,
- a szervezet saját védekezőrendszere által okozott májgyulladás (autoimmun hepatitisz).

A tudalafillal kombinációban adva

- hirtelen hallásvesztés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ambrisentan Mylan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ambrisentan Mylan?

A hatóanyag neve ambriszentán.

A filmtabletta 5 mg, illetve 10 mg ambriszentánt tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz, lásd 2. pont: „Az Ambrisentan Mylan laktózt tartalmaz”, mikrokristályos cellulóz (E460i), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E570), polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E171), makrogol/PEG, talkum (E553b), Alluravörös (E129), lásd 2. pont: „Az Ambrisentan Mylan Alluravöröst (E129) tartalmaz”, indigókármin (E132)

Milyen az Ambrisentan Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ambrisentan Mylan 5 mg filmtabletta (tabletta) rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű tablettá, egyik oldalán „M”, másik oldalán „AN” mélynyomású jelzéssel.

Az Ambrisentan Mylan 10 mg filmtabletta (tabletta) rózsaszínű, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán „M”, másik oldalán „AN1” mélynyomású jelzéssel.

Az Ambrisentan Mylan 5 mg, illetve 10 mg hatóanyag-tartalmú filmtabletták formájában, 30 tablettát tartalmazó csomagolásban vagy 30 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas 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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.