

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ambrisentano (*ambrisentanum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra maždaug 26 mg laktozės ir 10 mikrogramų Alura raudonojo AC aliuminio kraplako.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rausva, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje – „AN“; maždaug 5,7 mm skersmens.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ambrisentan Mylan skirtas suaugusių pacientų plautinei arterinei hipertenzijai (PAH), priskiriamai II ir III funkinei klasei (FK) pagal PSO klasifikaciją, gydyti, įskaitant ir vartojimą derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Veiksmingumas nustatytas, gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su jungiamojo audinio liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti tik gydytojas, patyręs gydant PAH.

Dozavimas

Ambrisentano monoterapija

Pradedant gydymą Ambrisentan Mylan reikia gerti 5 mg dozę vieną kartą per parą bei, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 10 mg per parą.

Ambrisentano vartojimas derinyje su tadalafiliu

Vaistinį preparatą vartojant derinyje su tadalafiliu, Ambrisentan Mylan dozę reikia palaipsniui padidinti iki 10 mg vieną kartą per parą.

AMBITION tyrimo metu pacientai vartojo 5 mg ambrisentano dozę per parą pirmąsias 8 savaites prieš ją padidinant iki 10 mg, atsižvelgiant į toleravimą (žr. 5.1 skyrių). Vaistinį preparatą vartojant derinyje su tadalafiliu, pacientų gydymas buvo pradėtas 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadalafilio dozėmis. Atsižvelgiant į toleravimą, tadalafilio dozė buvo padidinta iki 40 mg po 4 savaitių, o ambrisentano dozė buvo padidinta iki 10 mg po 8 savaitių. Daugiau kaip 90 % pacientų pasiekė tokias dozes. Dozes galima ir sumažinti, atsižvelgiant į toleravimą.

Riboti duomenys rodo, kad staigus gydymo ambrisentanu nutraukimas nėra susijęs su PAH atoveiksmio pablogėjimu.

Vartojant kartu su ciklosporinu A, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą ir pacientą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Patirtis gydant ambrisentanu ligonius, sergančius sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra ribota. Šio pogrupio pacientų gydymą pradėti reikia labai atsargiai ir reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių, kai dozė padidinama iki 10 mg ambrisentano.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ambrisentanas nebuvo tirtas, skiriant jį pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės). Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronizuojant ir oksiduojant, o vėliau šalinamas su tulžimi, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas didins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų ligonių, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių suaktyvėjimas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą ($> 3 \times VNR$); žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Ambrisentano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra (turimus duomenis apie poveikį gyvūnų jaunikiams žr. 5.3 skyriuje).

Vartojimo metodas

Rekomenduojama nuryti visą tabletę ir ją galima išgerti valgant arba be maisto. Tablečių nerekomenduojama dalyti, traiškyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios veiksmingų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės) (žr. 4.2 skyrių).

Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT)) aktyvumas $> 3 \times VNR$ (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Idiopatinė plautinė fibrozė (IPF) su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tiriant ambrisentano poveikį, PSO I funkcinės klasės PAH sergančių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Nebuvo nustatyta, ar monoterapija ambrisentanu yra veiksminga pacientams, sergantiems PSO IV funkcinės klasės PAH. Jei klinikinė būklė blogėja, reikia apsvarstyti galimybę taikyti sunkioms ligos stadijoms rekomenduojamą gydymą (pvz., epoprostenoliu).

Kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimai yra siejami su PAH. Vartojant ambrisentaną, buvo pastebėti atvejai, atitinkantys autoimuninį hepatitą, įskaitant galimą esamo autoimuninio hepatito paūmėjimą, kepenų pažeidimą ir kepenų fermentų suaktyvėjimą, galbūt susiję su gydymu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Todėl prieš pradėdant gydyti ambrisentanu, reikia išmatuoti kepenų aminotransferazių (ALT ir AST) aktyvumą ir negalima pradėti gydyti pacientų, kurių ALT ir (arba) AST aktyvumas $> 3 \times \text{VNR}$ (žr. 4.3 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kepenų pažeidimo požymių, ir rekomenduojama kas mėnesį matuoti ALT ir AST aktyvumą. Jei ligoniams atsiranda ilgalaikis, nepaaiškinamas ir kliniškai reikšmingas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas, arba jei su ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu atsiranda ir kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą ambrisentanu reikia nutraukti.

Jeigu nėra kepenų pažeidimo klinikinių simptomų ar geltos, galima apsvarstyti, ar vėl atnaujinti gydymą ambrisentanu tada, kai kepenų fermentų aktyvumas sunormalėja. Rekomenduojama konsultuotis su hepatologu.

Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas siejamas su endotelino receptorių antagonistų (ERA), įskaitant ambrisentaną, vartojimu. Šis sumažėjimas dažniausiai nustatomas per pirmąsias 4 gydymo savaites, o vėliau hemoglobino koncentracija paprastai stabilizuojasi. Vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (kitimo srities ribos nuo 0,9 iki 1,2 g/dl), palyginti su pradine, ilgalaikių atvirų tęstinių III fazės pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu išsilaiškė iki 4 gydymo ambrisentanu metų. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie anemijos, dėl kurios teko perpilti kraujo ląsteles, atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Nerekomenduojama pradėti gydyti ambrisentanu pacientų, kuriems yra kliniškai reikšminga anemija. Rekomenduojama matuoti hemoglobino koncentraciją ir (arba) hematokritą gydymo ambrisentanu metu, pvz.: pirmąjį mėnesį, po 3 mėnesių ir vėliau periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. Jei pastebimas kliniškai reikšmingas hemoglobino koncentracijos ar hematokrito sumažėjimas ir nėra kitų priežasčių, reikia apsvarstyti dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo galimybes. Ambrisentaną vartojant derinyje su tadafiliu, padažnėjo anemijos (nepageidaujamų reiškinių dažnis – 15 %), palyginti su anemijos dažniu ambrisentano ar tadafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 7 % ir 11 %).

Skysčių susilaikymas

Vartojant ERA, įskaitant ambrisentaną, buvo stebima periferinė edema. Ambrisentano klinikinių tyrimų metu periferinė edema dažniausiai buvo lengva ar vidutinio sunkumo, nors gali pasireikšti dažniau ir būti sunkesnė ≥ 65 metų pacientams. Periferinė edema pasireiškė dažniau vartojant 10 mg ambrisentano dozę trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie skysčių susilaikymą organizme per keletą savaičių nuo gydymo ambrisentanu pradžios. Kai kuriais atvejais prireikė skirti diuretikų arba

hospitalizuoti dėl skysčių susilaikymo ar dėl dekompenzuoto širdies nepakankamumo. Prieš pradėdant gydyti ambrisentanu pacientus, kuriems yra per didelė skysčių sankaupa organizme, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia atitinkamai sureguliuoti skysčių kiekį.

Jeigu gydant ambrisentanu, pasireiškia kliniškai reikšmingas skysčių susilaikymas, dėl kurio padidėja arba nepadidėja kūno masė, reikia atlikti papildomus tyrimus, norint nustatyti priežastį (pvz., ar tai sukėlė ambrisentanas ar širdies nepakankamumas) ir ar reikia specialaus gydymo arba gydymo ambrisentanu nutraukimo. Ambrisentaną vartojant derinyje su talafiliu, padažnėjo periferinės edemos (nepageidaujamų reiškinių dažnis – 45 %), palyginti su periferinių edemų dažniu ambrisentano ar talafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 38 % ir 28 %). Periferinės edemos pasireiškė dažniausiai per pirmuosius mėnesius pradėjus gydymą.

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims pradėti gydymo Ambrisentan Mylan negalima, išskyrus atvejus, kai yra neigiamas prieš gydymą atlikto nėštumo testo rezultatas ir moteris naudoja veiksmingą kontracepciją. Jei abejojama, kokios kontracepcijos priemonės tinkamos kuriai nors pacientei, reikia apgalvotai pasitarti su ginekologu. Gydant ambrisentanu, rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Plaučių venų okliuzinė liga

Pranešta apie plaučių edemos atvejus pacientams, sergantiems plaučių venų okliuzine liga, vartojantiems vazodilataciją sukeliančių vaistinių preparatų, pvz., ERA. Todėl, jeigu ambrisentanu gydomiems pacientams, kuriems yra PAH, pasireiškia ūminė plaučių edema, reikia įvertinti plaučių venų okliuzinės ligos galimybę.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentanas, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtose tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtose tabletėse yra azodažiklio Alura raudonojo AC aliuminio kraplako (E129), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Vienoje Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atliekant ikiklinikinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, ambrisentanas kliniškai reikšmingomis koncentracijomis neslopino ir nesužadino I ar II fazės vaistą metabolizuojančių fermentų, o tai rodo, kad ambrisentanas mažai gali pakeisti šiuo būdu metabolizuojamų vaistų metabolinį procesą.

Atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo tirta, ar ambrisentanas gali sužadinti CYP3A4 aktyvumą, ir paaiškėjo, kad ambrisentanas nesužadina CYP3A4 izofermento.

Ciklosporinas A

Ambrisentaną pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant kartu su ciklosporinu A, ambrisentano ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo 2 kartus. Tai gali pasireikšti dėl to, kad

ciklosporinas A slopina nešiklius ir metabolizmą veikiančius fermentus, susijusius su ambrisentano farmakokinetika. Dėl to kartu su ciklosporinu A galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Kartotinės ambrisentano dozės įtakos ciklosporino A ekspozicijai neturėjo, dėl to ciklosporino A dozės keisti nereikia.

Rifampicinas

Sveikiems savanoriams kartu skiriant rifampiciną (organinių anijonų polipeptidinį nešiklio [angl., *Organic Anion Transporting Polypeptide OATP*] inhibitorių, stiprų CYP3A ir 2C19 induktorių bei P-gp ir uridin-difosfo-gliukuronoziltransferazių [UGT] induktorių), po pradinės dozės paskyrimo buvo stebimas laikinas ambrisentano ekspozicijos padidėjimas (maždaug 2 kartus). Tačiau 8 dieną, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant rifampiciną, kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai nebuvo. Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentanas, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Fosfodiesterazės inhibitoriai

Kartu su ambrisentanu sveikiems savanoriams skiriant fosfodiesterazės inhibitorius sildenafilį ar tadalafilį (abu yra CYP3A4 substratai), nei ambrisentano, nei fosfodiesterazės inhibitorių farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Kiti vaistiniai preparatai, skiriami PAH gydyti

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu ambrisentano, vartojamo derinyje su kitais vaistiniais preparatais, kurie skiriami PAH gydyti (pvz.: prostanoidų ir tirpiųjų guanilatciklazę aktyvinančių vaistinių preparatų), veiksmingumas ir saugumas PAH sergantiems pacientams specialiai nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į žinomus biotransformacijos duomenis, specifinės vaistinių preparatų sąveikos su tirpiaisiais guanilatciklazę aktyvinančiais vaistiniais preparatais ar prostanoidais nesitikima (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto specialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su šiomis veikliosiomis medžiagomis neatlikta. Todėl vartojimo derinyje atvejais gydyti rekomenduojama atsargiai.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinio tyrimo su sveikomis savanorėmis duomenimis, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 10 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo sudėtinio kontraceptiko sudėtyje esančių etinilestradiolio ir noretindrono vienkartinė dozių farmakokinetikai nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Remiantis šiuo farmakokinetikos tyrimu, nesitikima, kad ambrisentanas reikšmingai veiktų kontraceptikų, kurių pagrindą sudaro estrogenas ar progestogenas, ekspoziciją.

Varfarinas

Atliekant tyrimą su sveikais savanoriais, nustatyta, kad varfarino pusiausvyros apykaitos sąlygomis, ambrisentanas nedaro poveikio varfarino farmakokinetikai ir antikoaguliaciniam poveikiui (žr. 5.2 skyrių). Varfarinas taip pat nedaro kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano farmakokinetikai. Be to, ambrisentanas apskritai neturi įtakos savaitinei varfarino tipo antikoaguliantų dozei, protrombino laikui (PL) ir tarptautiniam normalizuotajam santykiui (TNS).

Ketokonazolas

Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant ketokonazolą (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius), ambrisentano ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo (žr. 5.2 skyrių).

Ambrisentano poveikis ksenobiotikų nešikliams

Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant P-glikoproteiną (Pgp), krūties vėžio atsparumo baltymą (angl., *Breast cancer resistance*

protein (BCRP)), su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusį baltymą (angl., Multi-drug resistance related protein 2 (MRP2)), tulžies druskų šalinimo siurblių (angl., Bile salt export pump (BSEP)), organinių anijonų polipeptidinius nešiklius (angl., Organic anion transporting polypeptides (OATP1B1, OATP1B3)) ir nuo natrio priklausomos taurocholato bendros pernašos polipeptidą (angl., the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)).

Ambrisentaną yra Pgp veikiamo šalinimo iš ląstelės substratas.

In vitro tyrimai su žiurkių kepenų ląstelėmis taip pat parodė, kad ambrisentaną nesužadina Pgp, BSEP ar MRP2 baltymų raiškos.

Vartojant ambrisentaną sveikiems savanoriams pusiausvyros apykaitos sąlygomis, nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio vienkartinės Pgp substrato digoksino dozės farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims pradėti gydymo ambrisentanu negalima, išskyrus atvejus, kai yra neigiamas prieš gydymą atlikto nėštumo testo rezultatas ir moteris naudoja veiksmingą kontracepciją. Gydymo ambrisentanu metu rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Nėštumas

Ambrisentano negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad ambrisentaną daro teratogeninį poveikį. Patirties su žmonėmis nėra.

Ambrisentanu gydomoms moterims reikia paaiškinti apie riziką vaisiui ir, jeigu jos pastoja, pradėti kitokį gydymą (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar ambrisentano išsiskiria į motinos pieną. Ambrisentano išskyrimas į gyvūnų pieną nebuvo tirtas. Todėl ambrisentanu gydomoms pacientėms negalima žindyti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Gyvūnų patinams skiriant ilgą laiką ERA, įskaitant ambrisentaną, pasireiškia sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyrių). Nors ARIES-E tyrimo metu nebuvo gauta aiškių įrodymų, kad ilgalaikis ambrisentano vartojimas sukelia žalingą poveikį spermatozoidų skaičiui, ilgalaikis ambrisentano skyrimas buvo susijęs su spermatogenezės žymenų pokyčiais. Buvo stebėtas plazmos inhibino-B koncentracijos sumažėjimas ir plazmos FSH koncentracijos padidėjimas. Poveikis vyrų vaisingumui nežinomas, bet žalingo poveikio spermatogenezei atvesti negalima. Klinikinių tyrimų metu ilgai skiriant ambrisentaną testosterono koncentracijos plazmoje pokyčių nestebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ambrisentaną gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Prieš nusprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kuriai atlikti būtini gebėjimas apsispręsti bei motoriniai ir pažintiniai įgūdžiai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į ambrisentaną (pvz.: hipotenzija, galvos svaigimas, astenija, nuovargis) (žr. 4.8 skyrių). Prieš vairavimą arba mechanizmų valdymą pacientus reikia perspėti apie tai, kaip juos gali paveikti ambrisentaną.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ambrisentano monoterapijos ir (arba) vartojimo derinyje su kitais vaistiniais preparatais saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1 200 pacientų, sergančių PAH, metu (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos, remiantis 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, ir pateiktos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Toliau taip pat pateikta informacija, gauta iš ilgesnių ne placebo kontroliuojamų tyrimų (ARIES-E ir AMBITION (derinyje su tadalafilium)). Anksčiau nepastebėtų nepageidaujamų reakcijų ilgalaikio gydymo arba ambrisentano vartojimo derinyje su tadalafilium metu nenustatyta. Ilgesnių nekontroliuojamų tyrimų (stebėjimo vidurkis – 79 savaitės) duomenimis, saugumo duomenys buvo tokie pat, kaip ir atliekant trumpalaikius tyrimus. Taip pat pateikti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo duomenys.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniausiai buvo stebėtos vartojant ambrisentaną, yra periferinė edema, skysčių susilaikymas ir galvos skausmas (įskaitant prienosinių ančių skausmą, migreną). Didesnė dozė (10 mg) buvo susijusi su šių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimu ir buvo pastebėtos periferinės edemos sunkėjimo tendencijos ≥ 65 metų pacientams trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujimų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nepageidaujimų reakcijų, priklausomų nuo dozės, dažnio kategorija atspindi didžiausią ambrisentano dozę. Į dažnio kategorijas neįtraukti kiti veiksniai, įskaitant skirtingą tyrimų trukmę, būklę prieš tyrimą ir paciento duomenis prieš pradedant tyrimą. Nepageidaujimų reakcijų kategorijos, nustatytos remiantis klinikinių tyrimų patirtimi, gali neatspindėti nepageidaujimų reiškinį dažnio, vartojant vaistą normalios klinikinės praktikos metu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafilium (AMBITION)
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			
Anemija (hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas)	Dažni ¹	Labai dažni	Labai dažni
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., angioneurozinė edema, išbėrimas, niežėjimas)	Nedažni	Dažni	Dažni
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
Galvos skausmas (įskaitant galvos skausmą prienosinių ančių srityje, migreną)	Labai dažni ²	Labai dažni	Labai dažni
Svaigulys	Dažni ³	Labai dažni	Labai dažni

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafiliu (AMBITION)
<i>Akių sutrikimai</i>			
Miglotas matymas, regėjimo sutrikimas	Dažnis nežinomas ⁴	Dažni	Dažni
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			
Ūžesys (<i>tinnitus</i>)	NP	NP	Dažni
Staigus apkurimas	NP	NP	Nedažni
<i>Širdies sutrikimai</i>			
Širdies nepakankamumas	Dažni ⁵	Dažni	Dažni
Palpitacijos	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
Hipotenzija	Dažni ³	Dažni	Dažni
Paraudimas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Sinkopė	Nedažni ³	Dažni	Dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
Kraujavimas iš nosies	Dažni ³	Dažni	Dažni
Dispėja	Dažni ^{3,6}	Labai dažni	Labai dažni
Viršutinių kvėpavimo takų (pvz., nosies, prienosinių ančių) užsikimšimas, sinusitas, nazofaringitas, rinitas	Dažni ⁷		
Nazofaringitas		Labai dažni	Labai dažni
Sinusitas, rinitas		Dažni	Dažni
Nosies užgulimas		Labai dažni	Labai dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Dažni ³		
Pykinimas		Labai dažni	Labai dažni
Vėmimas		Dažni	Labai dažni
Viduriavimas		Labai dažni	Labai dažni
Pilvo skausmas	Dažni	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>			
Kepenų pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni ^{3, 8}	NP	NP
Autoimuninis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni ^{3, 8}	NP	NP
Kepenų transaminazių suaktyvėjimas	Dažni ³	NP	NP
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
Išbėrimas	NP	Dažni ⁹	Dažni ⁹

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafiliu (AMBITION)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Periferinė edema, skysčių susilaikymas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Krūtinės skausmas / diskomfortas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Astenija	Dažni ³	Dažni	Dažni
Nuovargis	Dažni ³	Labai dažni	Labai dažni

NP – nebuvo pranešta.

¹ Žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

² Galvos skausmas dažniau pasireiškia vartojant didesnę kaip 10 mg ambrisentano dozę.

³ Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu, o dažniai apskaičiuoti, remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis.

⁴ Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu.

⁵ Dauguma širdies nepakankamumo atvejų, apie kuriuos pranešta, buvo susiję su skysčių susilaikymu. Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu, o dažnis apskaičiuotas, remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų statistiniu modeliavimu.

⁶ Buvo pranešta apie neaiškios etiologijos dusulio pasunkėjimo atvejus netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas ambrisentanu.

⁷ Nosies paburkimas gydymo ambrisentanu metu priklausė nuo dozės.

⁸ Gydymo ambrisentanu metu buvo pranešta apie autoimuninio hepatito atvejus, įskaitant autoimuninio hepatito paūmėjimo atvejus, ir kepenų pažeidimą.

⁹ Išbėrimas apima eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, papulinį išbėrimą ir niežtintį išbėrimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie anemijos, dėl kurios teko perpilti kraujo ląsteles, atvejus (žr. 4.4 skyrių). Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (anemija) dažniau pasireiškė vartojant 10 mg ambrisentano dozę. Remiantis 12 savaičių placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė hemoglobino koncentracija ambrisentano grupėje sumažėjo ir tai buvo nustatyta jau 4 savaitę (sumažėjo 0,83 g/dl). Vidutiniai pradinių rodmenų pokyčiai stabilizavosi per kitas 8 savaites. Iš viso 17 pacientų (6,5 %) gydymo ambrisentanu grupėje hemoglobino koncentracijos sumažėjo $\geq 15\%$ nuo pradinio rodmens ir nukrito žemiau apatinės normos ribos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Nėra patirties apie vaisto poveikį gydant PAH sergančius pacientus ambrisentano dozėmis, didesnėmis kaip 10 mg per parą. Sveikiems savanoriams skiriant vienkartinės 50 ir 100 mg dozes (nuo 5 iki 10 kartų didesnes už didžiausias rekomenduojamas), pasireiškė galvos skausmas, išraudimas, svaigulys, pykinimas ir nosies užgulimas.

Ambrisentano perdozavimas dėl jo veikimo mechanizmo gali sukelti hipotenziją (žr. 5.3 skyrių). Esant išreikštai hipotenzijai, gali prireikti aktyvaus širdies ir kraujagyslių sistemą palaikomojo gydymo. Specifinio priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, kiti vaistai nuo hipertenzijos, ATC kodas – C02KX02

Veikimo mechanizmas

Ambrisentanas yra veiksmingas per burną vartojamas propiono rūgšties grupės selektyvusis endotelino A (ET_A) receptorių antagonistas (ERA). Endotelinas vaidina svarbų vaidmenį PAH patofiziologijoje.

Ambrisentanas yra stiprus (K_i 0,016 nM) ir labai selektyvus ET_A antagonistas (maždaug 4000 kartų selektyvesnis ET_A negu ET_B).

Ambrisentanas blokuoja ET_A receptorių potipį, kuris daugiausia išsidėstęs kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir širdies miocituose. Tai neleidžia endotelinui sužadinti antrinių signalinių sistemų, kurių aktyvinimas sukelia vazokonstrikciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją.

Tikimasi, kad ambrisentanas, būdamas selektyvesnis ET_A negu ET_B receptoriams, sulaukys ET_B receptorių tarpininkaujamą kraujagysles plečiančio azoto oksido ir prostaciklino gamybą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dvigubai koduotu būdu buvo atlikti du daugiacentriai, placebo kontroliuojamieji, III fazės pagrindžiamieji tyrimai (ARIES-1 ir 2). Atliekant ARIES-1 tyrimą su 201 pacientu, 5 mg ir 10 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Atliekant ARIES-2 tyrimą su 192 pacientais, 2,5 mg ir 5 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Abiejų tyrimų metu ambrisentanas buvo papildomai skiriamas pacientams, kuriems jau buvo taikomas pagrindinis palaikomasis gydymas, kurį galėjo sudaryti digoksino, antikoagulantų, diuretikų, deguonies ir kraujagysles plečiančių preparatų (kalcio kanalų blokatorių, AKF inhibitorių) derinys. Tiriama pacientai sirgo IPAH ar PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga (PAH-JAL). Daugumai pacientų buvo nustatyta PSO II (38,4 %) arba III (55,0 %) funkcinė klasių simptomai. Tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys kepenų liga (ciroze ar esant kliniškai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui), ir pacientai, gydomi kitais vaistais nuo PAH (pvz., prostanoidais). Šiuose tyrimuose nebuvo vertinami hemodinamikos parametrai.

Pagrindinė III fazės tyrimų vertinamoji baigtis buvo fizinio pajėgumo pagerėjimas 6 minučių ėjimo distancijoje (6MĖD) 12 savaitę, vertinant pokyčius nuo pradinės vertės. Abiejų tyrimų metu gydymas ambrisentanu reikšmingai pagerino 6 min. ėjimo rezultatus, vartojant kiekvieną ambrisentano dozę.

12 savaitę koreguojant placebo pacientų 6 minučių ėjimo distancija, palyginti su pradiniais duomenimis, vidutiniškai pailgėjo 30,6 m (95 % PI: 2,9–58,3; p = 0,008) ir 59,4 m (95 % PI: 2,9–58,3; p = 0,008) ir 59,4 m (95 % PI: 29,6–89,3; p < 0,001). ARIES-1 tyrimo duomenimis, placebo koreguota pacientų 6 minučių ėjimo distancija 12-tą savaitę 10 mg grupėje vidutiniškai pailgėjo 51,4 m (95 % PI: 26,6–76,2; p < 0,001).

Buvo atlikta iš anksto patikslinta jungtinė III fazės tyrimų (ARIES-C) analizė. Placebu koreguota 6 minučių ėjimo distancija vidutiniškai pailgėjo 44,6 m (95 % PI: 24,3–64,9 m; p < 0,0001) 5 mg dozės grupėje ir 52,5 m (95 % PI: 28,8–76,2 m; p < 0,0001) – 10 mg dozės grupėje.

ARIES-2 tyrimo duomenimis, ambrisentanas (kombinuotos dozės grupėje) reikšmingai atitolino laiką iki klinikinio PAH pablogėjimo, palyginti su placebo (p < 0,001), rizikos santykis sumažėjo 80 %

(95 % PI: 47–92 %). Buvo vertinama pagal tokius kriterijus: mirtis, plaučių transplantacija, hospitalizacija dėl PAH, prieširdžių septostomija, papildomas kitų vaistinių preparatų PAH gydymui paskyrimas ir ankstyvas pasitraukimas iš tyrimo. Kombinuotos dozės grupėje buvo stebėtas statistiškai reikšmingas SF-36 *Health Survey* fizinės funkcijos masto padidėjimas ($3,41 \pm 6,96$), palyginti su placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Gydant ambrisentanu, 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo Borg dispnėjos indeksas (BDI) (placebu koreguotas, BDI $-1,1$ (95 % PI: $-1,8$ iki $-0,4$; $p = 0,019$, kombinuotos dozės grupė).

Ilgalaikio gydymo duomenys

Pacientai, dalyvavę atliekant ARIES-1 ir 2 tyrimus, tiko ilgalaikiam atviram tęstiniam ARIES-E ($n = 383$) tyrimui. Bendroji vidutinė ekspozicija buvo maždaug 145 ± 80 savaičių, o didžiausia ekspozicija – maždaug 295 savaitės. Šio tyrimo pagrindinė svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo nepageidaujamų reiškinių, susijusių su ilgalaikio ambrisentano ekspozicija, dažnis ir sunkumas tiriamiesiems, įskaitant funkcinis kepenų mėginius serume. Šio tyrimo metu gauti saugumo esant ilgalaikio ambrisentano ekspozicijai duomenys dažniausiai atitiko nustatytuosius 12 savaičių placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose.

Nustatyta, kad ambrisentaną vartojančių (visų ambrisentano dozių grupės) tiriamųjų tikimybė išgyventi pirmaisiais, antraisiais ir trečiaisiais metais buvo atitinkamai 93 %, 85 % ir 79 %.

Atviro tyrimo (AMB222) metu buvo tiriami 36 pacientai, norint nustatyti padidėjusio aminotransferazių aktyvumo serume atvejus pacientams, kuriems anksčiau buvo nutrauktas gydymas kitais ERA dėl aminotransferazių aktyvumo pokyčių. Ambrisentanu gydant vidutiniškai 53 savaites, nė vienam pacientui, dalyvavusiam tyrime, nebuvo padidėjusi serumo ALT $> 3 \times$ VNR, dėl kurios reikėtų visiškai nutraukti gydymą. Per šį laikotarpį penkiasdešimt procentų pacientų padidino dozę nuo 5 mg iki 10 mg ambrisentano.

Kumuliacinis aminotransferazių pokyčių $> 3 \times$ VNR atvejų skaičius visuose II ir III fazės tyrimuose (įskaitant atitinkamus atvirus tęstinius tyrimus) buvo 17 iš 483 asmenų, kuriems vidutinė vaistinio preparato ekspozicija truko 79,5 savaites. Tai atitinka 2,3 atvejo 100 ambrisentano ekspozicijos pacientų metų. ARIES-E atviro ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenimis, aminotransferazių suaktyvėjimo serume $> 3 \times$ VNR rizika ambrisentanu dvejus metus gydytiems pacientams yra 3,9 %.

Kita klinikinė informacija

II fazės tyrimo metu (AMB220) po 12 savaičių buvo pastebėtas hemodinamikos parametrų pagerėjimas pacientams, sergantiems PAH ($n = 29$). Dėl gydymo ambrisentanu padidėjo vidutinis širdies indeksas, sumažėjo vidutinis spaudimas plaučių arterijoje ir sumažėjo vidutinis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas.

Gydant ambrisentanu, buvo pranešta apie sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą. Placebu kontroliuojamųjų 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų metu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis gydymo pabaigoje, palyginti su pradiniais, sumažėjo vidutiniškai atitinkamai 3 mm Hg ir 4,2 mm Hg. Vidutinis sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgalaikio atviro ARIES-E tyrimo metu išsilaikė iki 4 gydymo ambrisentanu metų.

Atliekant vaistų sąveikos tyrimą su sveikais savanoriais nustatyta, kad ambrisentanas ar sildenafilis neturi kliniškai reikšmingo poveikio vienas kito farmakokinetikai ir jų derinys buvo gerai toleruojamas. ARIES-E ir AMB222 tyrimų metu ambrisentaną kartu su sildenafiliu vartojo atitinkamai 22 pacientai (5,7 %) ir 17 pacientų (47 %). Jokių papildomų saugumo problemų šiems pacientams nenustatyta.

Vartojimo derinyje su tadalafiliumi klininis veiksmingumas

Daugiacentris dvigubai koduotas veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamasis įvykiu pagrįstas III fazės baigčių tyrimas (AMB112565 / AMBITION) buvo atliktas, siekiant įvertinti

pradinio gydymo ambrisentano ir tadalafilio deriniu veiksmingumą, palyginti su vieno ambrisentano ar vieno tadalafilio monoterapija, 500 anksčiau negydytų pacientų, sergančių PAH, kurie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes atitinkamai santykiu 2:1:1. Vieno placebo nevartojo nė vienas pacientas. Pirmiausiai buvo atlikta gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimo su jungtiniais monoterapijų grupių duomenimis analizė. Be to, buvo atliktas papildomas gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimas su kiekvienos monoterapijos grupės duomenimis. Pacientai, kuriems pasireiškė reikšminga anemija, skysčių kaupimasis ar retos tinklainės ligos, nebuvo įtraukti, remiantis tyrėjo kriterijais. Taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys buvo $> 2 \times \text{VNR}$.

Pradedant tyrimą, 96 % pacientų anksčiau nebuvo taikytas joks specifinis PAH gydymas, o laikotarpio nuo ligos diagnozavimo iki priėmimo į tyrimą mediana buvo 22 paros. Pacientams iš pradžių buvo skirtos 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadalafilio dozės, kurios buvo padidintos iki 40 mg tadalafilio 4-ąją savaitę ir 10 mg ambrisentano 8-ąją savaitę, išskyrus atvejus, kai to nebuvo galima padaryti dėl toleravimo problemų. Dvigubai koduoto gydymo vaistinių preparatų deriniu trukmės mediana buvo ilgesnė kaip 1,5 metų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki pirmojo reiškinio atsiradimo, rodančio klinikinį neveiksmingumą, kuris apibūdinamas taip:

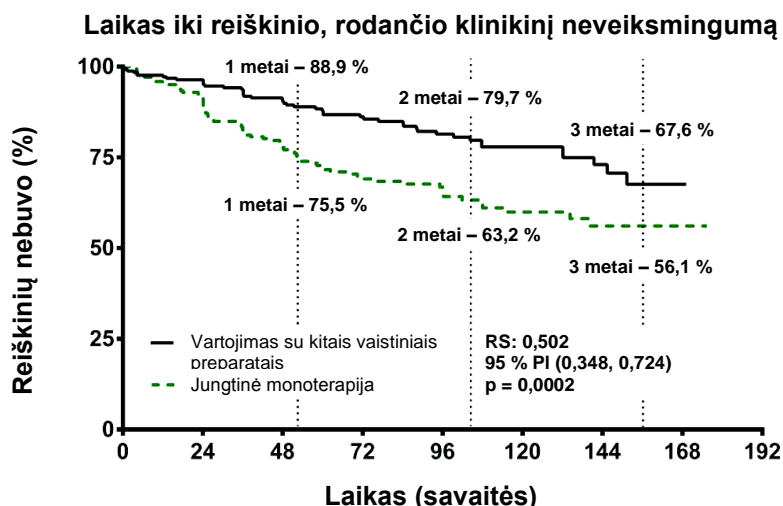
- mirtis arba
- gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo;
- ligos progresavimas;
- nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas.

Visų pacientų vidutinis amžius buvo 54 metai (SN 15; kitimo sritis 18–75 metų). Pradinė pacientų būklė pagal PSO buvo II FK (31 %) ir III FK (69 %). Tiriamosioje populiacijoje dažniausiai buvo nustatyta idiopatinė arba paveldima PAH etiologija (56 %), rečiau – PAH dėl jungiamojo audinio sutrikimų (37 %), PAH, susijusi su vaistiniais preparatais ir toksinais (3 %), koreguota paprasta įgimta širdies liga (2 %) ir ŽIV (2 %). Pacientų, kuriems buvo II FK ir III FK pagal PSO, vidutinė pradinė 6MĖD buvo 353 metrai.

Išeičių vertinamosios baigtys

Gydymas vaistinių preparatų deriniu lėmė sudėtinės klinikinės nesėkmės baigties rizikos sumažėjimą 50 % (rizikos santykis [RS] 0,502; 95 % PI: nuo 0,348 iki 0,724; $p = 0,0002$) iki galutinio įvertinimo apsilankymo, palyginti su jungtiniais monoterapijos grupės duomenimis [1 paveikslėlis ir 1 lentelė]. Gydymo efektą nulėmė gydymo ligoninėje atvejų sumažėjimas 63 % gydymo vaistinių preparatų deriniu grupėje, jis buvo pastebėtas anksti ir išliko. Įvertinus pagrindinę vertinamąją baigtį, gydymo vaistinių preparatų deriniu veiksmingumas buvo pastovus, palyginti su kiekvieno vaistinio preparato monoterapija ir visuose pogrupiuose pagal amžių, etninę kilmę, geografinį regioną, etiologiją (iPAH/pPAH (paveldima PAH) ir PAH-JAL). Poveikis buvo reikšmingas ir II FK, ir III FK pacientams.

1 pav.



Skaičius, kuriam yra rizika:

Derinys:	253	229	186	145	106	71	36	4
Jungtinė monoterapija:	247	209	155	108	77	49	25	5

1 lentelė

	Ambrisentanas + tadalafilis (N = 253)	Jungtiniai monoterapijos duomenys (N = 247)	Ambrisentano monoterapija (N = 126)	Tadalafilio monoterapija (N = 121)
Laikotarpis iki pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinio (nuspręsta)				
Klinikinė nesėkmė, atvejų skaičius (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	0,0004	0,0045
Pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinio dedamoji (nuspręsta)				
Mirtis (visos priežastys)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Ligos progresavimas	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Laikotarpis iki pirmojo guldymo į ligoninę dėl PAH pasunkėjimo atvejo (nuspręsta)				
Pirmasis gydymo ligoninėje atvejis, atvejų skaičius (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,372	0,323	0,442
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	< 0,0001	0,0124

Antrinės vertinamosios baigtys

Buvo įvertintos toliau nurodytos antrinės vertinamosios baigtys.

2 lentelė

Antrinės vertinamosios baigtys (pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradine reikšme)	Ambrisentanas + tadalafilis	Jungtiniai monoterapijos duomenys	Skirtumas ir pasikliautinis intervalas	p-reikšmė
NT-proBNP – angl. <i>N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide</i> – smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas (% sumažėjimas)	-67,2	-50,4	% skirtumas -33,8; 95 % PI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% tiriamųjų, kuriems pasireiškė patenkinamas klinikinis atsakas 24-ąją savaitę	39	29	Šansų santykis 1,56; 95 % PI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MĖD (metrai, pokyčio mediana)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % PI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatinė plaučių fibrozė

Buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 492 pacientai (ambrisentano grupėje n = 329, placebo – n = 163), sergantys idiopatine plaučių fibroze (IPF), iš kurių 11 % pasireiškė antrinė plaučių hipertenzija (pagal PSO 3 grupę), bet jis buvo nutrauktas pirmiau laiko, nes negalėjo būti pasiekta pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis (ARTEMIS-IPF tyrimas). Ambrisentano grupėje buvo stebėta 90 IPF progresavimo (įskaitant gydymą lignoninėje dėl kvėpavimo sutrikimo) arba mirties reiškinių (27 %), palyginti su 28 reiškiniais (17 %) placebo grupėje. Todėl ambrisentano negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia IPF su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 4.3 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Žmogaus organizme ambrisentanas absorbuojamas greitai. Didžiausia išgerto ambrisentano koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro praėjus maždaug 1,5 valandos po dozės išgėrimo nevalgius arba pavalgius. Vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (AUC) didėja proporcingai dozei. Pusiausvyros apykaita paprastai pasiekama vartojant kartotines vaistinio preparato dozes 4 dienas.

Atliekant maisto poveikio ambrisentanui tyrimą su sveikais savanoriais, skiriant anbrisentaną nevalgius ir kartu su riebiu maistu, nustatyta, kad C_{max} sumažėjo 12 %, o AUC nekito. Didžiausios koncentracijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas, todėl ambrisentaną galima skirti ir su maistu, ir nevalgius.

Pasiskirstymas

Daug ambrisentano jungiasi su plazmos baltymais. *In-vitro* vidutiniškai 98,8 % ambrisentano susijungia su plazmos baltymais, nepriklausomai nuo koncentracijos 0,2–20 mikrogramų/ml kitimo srities ribose.

Ambrisentanas pirmiausia jungiasi su albuminu (96,5 %), o mažesnė jo dalis – su alfa₁-rūgščių glikoproteinu.

Ambrisentano nedaug pasiskirsto eritrocituose, vidutinis kraujo ir plazmos santykis vyrams – 0,57, o moterims – 0,61.

Biotransformacija

Ambrisentanas yra ne sulfonamidų (propiono rūgšties) ERA.

Ambrisentanas metabolizuojamas gliukuridacijos būdu, dalyvaujant keliems UGT izofermentams (UGT1A9S, UGT2B7S ir UGT1A3S) ir susidaro ambrisentano gliukuronidas (13 %). Ambrisentanas taip pat metabolizuojamas oksidacijos būdu daugiausiai veikiant CYP3A4 ir kiek mažiau CYP3A5 bei CYP2C19 ir susidaro 4-hidroksimetilo ambrisentanas (21 %), kuris vėliau biotransformuojamas gliukuridacijos būdu į 4-hidroksimetilo ambrisentano gliukuronidą (5 %). 4-hidroksimetilo ambrisentano jungimosi prie žmogaus endotelino receptorių afinitetas yra 65 kartus mažesnis negu ambrisentano. Todėl tokios 4-hidroksimetilo ambrisentano koncentracijos, kurios susidaro plazmoje (maždaug 4 % pirminio ambrisentano), vargu ar gali paveikti ambrisentano farmakologinį aktyvumą.

Pagal *in vitro* duomenis, taikant 300 μM ambrisentano dozę, UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (iki 30 %) arba citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 (iki 25 %) slopinimas buvo mažesnis nei 50 %. Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ir NTCP. Be to, ambrisentanas nesužadina MRP2, Pgp ar BSEP baltymų raiškos žiurkių kepenų ląstelėse. Apibendrinant, tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos (C_{max} plazmoje iki 3,2 μM) greičiausiai neveiks UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ar citochromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 izofermentų arba su BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ar NTCP susijusios pernašos.

20 sveikų savanorių buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai plazmoje, poveikis vienkartinės varfarino (25 mg) dozės farmakokinetikai ir farmakodinamikai, matuojant PL ir TNS. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio varfarino farmakokinetikai ar farmakodinamikai. Panašiai kartu skiriamas varfarinas neveikė ambrisentano farmakokinetikos (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 19 sveikų savanorių buvo tirtas sildenafilio poveikis, skiriant jį po 20 mg tris kartus per parą 7 dienas, vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai ir ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), skiriant jį 7 dienas poveikis vienkartinės sildenafilio dozės farmakokinetikai. Išskyrus tai, kad kartu skiriant ambrisentaną 13 % padidėjo sildenafilio C_{max} , kitų sildenafilio, N-desmetil-sildenafilio ir ambrisentano farmakokinetikos pokyčių nepastebėta. Manoma, kad šis nedidelis sildenafilio C_{max} padidėjimas nėra reikšmingas kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

23 sveikiems savanoriams buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės tadafilio dozės farmakokinetikai ir tadafilio (40 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio tadafilio farmakokinetikai. Kartu skiriamas tadafilis taip pat nedarė poveikio ambrisentano farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 16 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ketokonazolo (400 mg vieną kartą per parą) poveikis vienkartinės 10 mg ambrisentano dozės farmakokinetikai. Matuojant $AUC_{(0-inf)}$ ir C_{max} ,

ambrisentano ekspozicija padidėjo atitinkamai 35 % ir 20 %. Šie ekspozicijos pakitimai vargu ar yra reikšmingi kliniškai, todėl ambrisentaną galima skirti kartu su ketokonazolu.

Atlikti kartotinių ciklosporino A dozių (100–150 mg du kartus per parą) poveikio ambrisentano (5 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, ir kartotinių ambrisentano dozių (5 mg vieną kartą per parą) poveikio ciklosporino A (100–150 mg du kartus per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, tyrimai su sveikais savanoriais. Skiriant kartotines ciklosporino A dozes, padidėjo ambrisentano C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ (atitinkamai 48 % ir 121 %). Remiantis šiais pokyčiais, kai ambrisentaną skiriamas kartu su ciklosporinu A, ambrisentano dozė turėtų būti ribojama iki 5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto kartotinės ambrisentano dozės kliniškai reikšmingo poveikio ciklosporino A ekspozicijai nedarė ir todėl ciklosporino A dozės keisti nebūtina.

Su sveikais savanoriais buvo tiriamas vienkartinės ir kartotinių rifampicino (600 mg per parą) poveikis ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai. Pavartojus pradines rifampicino dozes, po pirmosios ir antrosios rifampicino dozių buvo pastebėtas laikinas ambrisentano $AUC_{(0-\tau)}$ padidėjimas (atitinkamai 121 % ir 116 %), manoma, dėl rifampicino veikiamo OATP slopinimo. Tačiau 8 dieną po pakartotinių rifampicino dozių nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai. Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentaną, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dalyvaujant 15 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ambrisentano (10 mg) dozių poveikis vienkartinės digoksino dozės farmakokinetikai. Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėtas nedidelis digoksino AUC_{0-last} ir jo mažiausios koncentracijos prieš pavartojant kitą dozę padidėjimas bei 29 % padidėjusi digoksino C_{max} . Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėta padidėjusi digoksino ekspozicija buvo laikoma kliniškai nereikšminga, todėl digoksino dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Buvo tiriamas ambrisentano, skiriant jį po 10 mg vieną kartą per parą 12 dienų, poveikis geriamojo kontraceptiko, susidedančio iš etinilestradiolio (35 µg) ir noretindrono (1 mg), vienkartinės dozės farmakokinetikai sveikų savanorių moterų organizme. Šiek tiek sumažėjo etinilestradiolio C_{max} ir $AUC_{(0-\infty)}$ (atitinkamai 8 % ir 4 %) bei nedaug padidėjo tie patys noretindrono parametrai (atitinkamai 13 % ir 14 %). Šie etinilestradiolio ir noretindrono ekspozicijos pokyčiai buvo maži ir nepanašu, kad tai būtų reikšminga kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Ambrisentaną ir jo metabolitai daugiausia eliminuojami su tulžimi po to, kai metabolizuojami kepenyse ir (arba) ne kepenyse. Šlapime randama maždaug 22 % išgerto ambrisentano dozės, kurios 3,3 % sudaro nepakitęs ambrisentaną. Pusinės eliminacijos iš plazmos periodo žmogaus organizme kitimo sritis yra nuo 13,6 iki 16,5 valandos.

Ypatingos populiacijos

Remiantis sveikų savanorių ir pacientų, sergančių PAH, populiacijos farmakokinetikos analize, ambrisentano farmakokinetikai neturėjo reikšmingos įtakos lytis ar amžius (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstuose nevyksta reikšmingas ambrisentano metabolizmas arba klirensas per inkstus (ekskrecija). Populiacijos farmakokinetikos analizė nerodo, kad kreatinino klirensas statistiškai reikšmingai pakeistų išgerto ambrisentano klirensą. Išgerto vaistinio preparato klirensa sumažėjimas pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra nedidelis (20–40 %), todėl vargu ar turi kokią nors klinikinę reikšmę. Tačiau jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronidacijos ir oksidacijos būdu, o vėliau išskiriamas į tulžį, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas padidins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad išgerto vaistinio preparato klirensas sumažėja, padidėjus bilirubino koncentracijai. Tačiau bilirubino poveikis nedidelis (išgerto ambrisentano klirensas paciento, kurio padidėjusi bilirubino koncentracija yra 4,5 mg/dl, organizme būtų vidutiniškai 30 % mažesnis, palyginti su ligonio, kurio bilirubino koncentracija yra 0,6 mg/dl). Ambrisentano farmakokinetika pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės), organizme netirta. Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų ligonių, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių aktyvumo padidėjimas ($> 3 \times VNR$) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl pagrindinio šios grupės vaistinių preparatų farmakologinio poveikio, pavartojus didelę vienkartinę ambrisentano dozę (t. y. perdozavimo atveju), gali sumažėti arterinis kraujospūdis bei gali pasireikšti hipotenzija ir kiti simptomai, susiję su vazodilatacija.

Ambrisentanas neslopina tulžies rūgščių pernešimo bei nesukelia aiškaus toksinio poveikio kepenims.

Buvo pastebėti nosies ertmės epitelio pokyčiai ir uždegimas graužikams, ilgą laiką esant mažesnei ambrisentano ekspozicijai, negu ji būna skiriant terapines dozes žmonėms. Ilgai skiriant dideles ambrisentano dozes šunims, kai ekspozicija buvo 20 kartų didesnė, negu pacientams, buvo pastebėta nedidelių uždegimo požymių.

Žiurkėms, kurioms buvo duodamos tokios ambrisentano dozės, kai ekspozicijos lygis buvo 3 kartus didesnis, negu klinikoje skiriamo ambrisentano AUC, buvo pastebėta nosies kaulų – etmoidalinės kriauklės nosies ertmėje – hiperplazija. Pelėms ir šunims nosies kaulų hiperplazijos nebuvo pastebėta. Žiurkių nosies kriauklės hiperplazija laikoma nosies uždegimo pasekme, remiantis patirtimi tiriant kitus junginius.

Tiriant dideles ambrisentano koncentracijas žinduolių ląstelėse *in vitro*, nustatyta, kad jis yra klastogeniškas. Ambrisentanas nebuvo mutageniškas ir genotoksiškas bakterijoms bei dviejuose *in vivo* atliktuose tyrimuose su graužikais.

Atliekant 2 metų trukmės geriamojo preparato tyrimus, negauta jokių kancerogeninio poveikio įrodymų. Šiek teik padaugėjo krūties liaukos fibroadenomų (gerybinis navikas) žiurkių patinams tik vartojant didžiausias dozes. Sisteminė ekspozicija ambrisentanu žiurkių patinams vartojant šią dozę (remiantis pusiausvyros apykaitos plotu po kreive) buvo 6 kartus didesnė nei pasiekta skiriant klinikinę 10 mg per parą dozę.

Atliekant toksiškumo ir vaisingumo tyrimus su žiurkių ir pelių patiniais, skiriant geriamąsias kartotines dozes, nesilaikant saugumo ribų, buvo pastebėta sėklidžių kanalėlių atrofija, kartais lydima aspermijos. Sėklidžių pokyčiai galutinai neišnykdavo, nutraukus preparato naudojimą vertinimo laikotarpio metu. Atliekant iki 39 savaičių trukmės tyrimus su šunimis, kai vaisto ekspozicija buvo 35 kartus didesnė nei žmonėms, remiantis AUC, nebuvo nustatyta jokių pokyčių sėklidėse. Ambrisentanas neveikė žiurkių patinų spermatozoidų judrumo vartojant visas tirtas dozes (iki 300 mg/kg per parą). Buvo nustatytas nedidelis ($< 10\%$) normalios morfologijos spermatozoidų procentinio kiekio sumažėjimas vartojant 300 mg/kg, bet ne 100 mg/kg paros dozę (klinikinė ekspozicija > 9 kartus didesnė nei vartojant 10 mg paros dozę). Ambrisentano poveikis vyrų vaisingumui nežinomas.

Ambrisentanas teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Visos tiriamos dozės sukėlė apatinio žandikaulio, liežuvio ir (ar) gomurio sklaidos trūkumus. Be to, tyrimas su žiurkėmis parodė tarpškilvelinės pertvaros defektų, kraujagyslinio kamieno defektų, skyd liaukės ir užkrūčio liaukos pažeidimų, apatinės pleištakaulio dalies kaulėjimo sutrikimų ir bambos arterijos buvimo kairėje, o ne dešinėje šlapimo pūslės pusėje atvejų padažnėjimą. Įtariama, kad teratogeninis poveikis būdingas ERA klasei.

Skiriant ambrisentaną žiurkių patelėms vėlyvo vaikingumo ir žindymo laikotarpiu tokiomis dozėmis, kad AUC ekspozicija buvo 3 kartus didesnė, negu žmonėms skiriant maksimalią dozę, stebėti nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė pakitusiu tiriamųjų patelių elgesiu, sumažėjusiu jauniklių išgyvenamumu ir sutrikusiu palikuonių vaisingumu (skrodimo metu buvo pastebėtos mažos sėklidės).

Žiurkių jaunikliams girdant ambrisentaną vieną kartą per parą nuo 7 iki 26, 36 arba 62 paros po atsivedimo, buvo pastebėtas galvos smegenų masės sumažėjimas (nuo –3 % iki –8 %) be morfologinių arba neurologinio elgesio pokyčių, nepaisant pasireiškusių garsaus kvėpavimo, apnėjos ir hipoksijos. Toks poveikis pasireiškė, kai ekspozicijos buvo maždaug nuo 1,8 karto iki 7 kartų didesnės už ekspoziciją 10 mg dozę vartojančių vaikų populiacijos pacientų (amžius nuo 9 iki 15 metų) organizme, atsižvelgiant į AUC rodmenį. Klinikinė šio reiškinio reikšmė vaikų populiacijos pacientams nėra visiškai suprantama.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas (E570)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas (E553b)

Alura raudonojo AC aliuminio kraplakas (E129)

Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVdC lizdinės plokštelės

Pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių ir dalomosios lizdinės plokštelės po 30 × 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ambrisentano (*ambrisentanum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra maždaug 52 mg laktozės ir 20 mikrogramų Alura raudonojo AC aliuminio kraplako.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rausva, kapsulės formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje – „AN1“; maždaug 9,9 mm ilgio ir 4,8 mm pločio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ambrisentan Mylan skirtas suaugusių pacientų plautinei arterinei hipertenzijai (PAH), priskiriamai II ir III funkinei klasei (FK) pagal PSO klasifikaciją, gydyti, įskaitant ir vartojimą derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Veiksmingumas nustatytas, gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su jungiamojo audinio liga.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti tik gydytojas, patyręs gydant PAH.

Dozavimas

Ambrisentano monoterapija

Pradedant gydymą Ambrisentan Mylan reikia gerti 5 mg dozę vieną kartą per parą bei, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 10 mg per parą.

Ambrisentano vartojimas derinyje su tadalafiliu

Vaistinį preparatą vartojant derinyje su tadalafiliu, Ambrisentan Mylan dozę reikia palaipsniui padidinti iki 10 mg vieną kartą per parą.

AMBITION tyrimo metu pacientai vartojo 5 mg ambrisentano dozę per parą pirmąsias 8 savaites prieš ją padidinant iki 10 mg, atsižvelgiant į toleravimą (žr. 5.1 skyrių). Vaistinį preparatą vartojant derinyje su tadalafiliu, pacientų gydymas buvo pradėtas 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadalafilio dozėmis. Atsižvelgiant į toleravimą, tadalafilio dozė buvo padidinta iki 40 mg po 4 savaitių, o ambrisentano dozė buvo padidinta iki 10 mg po 8 savaitių. Daugiau kaip 90 % pacientų pasiekė tokias dozes. Dozes galima ir sumažinti, atsižvelgiant į toleravimą.

Riboti duomenys rodo, kad staigus gydymo ambrisentanu nutraukimas nėra susijęs su PAH atoveiksmio pablogėjimu.

Vartojant kartu su ciklosporinu A, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą ir pacientą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Patirtis gydant ambrisentanu ligonius, sergančius sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra ribota. Šio pogrupio pacientų gydymą pradėti reikia labai atsargiai ir reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių, kai dozė padidinama iki 10 mg ambrisentano.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Ambrisentanas nebuvo tirtas, skiriant jį pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės). Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronizuojant ir oksiduojant, o vėliau šalinamas su tulžimi, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas didins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų ligonių, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių suaktyvėjimas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą ($> 3 \times VNR$); žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Ambrisentano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra (turimus duomenis apie poveikį gyvūnų jaunikliams žr. 5.3 skyriuje).

Vartojimo metodas

Rekomenduojama nuryti visą tabletę ir ją galima išgerti valgant arba be maisto. Tablečių nerekomenduojama dalyti, traiškyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios veiksmingų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės) (žr. 4.2 skyrių).

Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT)) aktyvumas $> 3 \times VNR$ (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Idiopatinė plautinė fibrozė (IPF) su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tiriant ambrisentano poveikį, PSO I funkcinės klasės PAH sergančių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Nebuvo nustatyta, ar monoterapija ambrisentanu yra veiksminga pacientams, sergantiems PSO IV funkcinės klasės PAH. Jei klinikinė būklė blogėja, reikia apsvarstyti galimybę taikyti sunkioms ligos stadijoms rekomenduojamą gydymą (pvz., epoprostenoliu).

Kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimai yra siejami su PAH. Vartojant ambrisentaną, buvo pastebėti atvejai, atitinkantys autoimuninį hepatitą, įskaitant galimą esamo autoimuninio hepatito paūmėjimą, kepenų pažeidimą ir kepenų fermentų suaktyvėjimą, galbūt susiję su gydymu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Todėl prieš pradėdant gydyti ambrisentanu, reikia išmatuoti kepenų aminotransferazių (ALT ir AST) aktyvumą ir negalima pradėti gydyti pacientų, kurių ALT ir (arba) AST aktyvumas $> 3 \times \text{VNR}$ (žr. 4.3 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kepenų pažeidimo požymių, ir rekomenduojama kas mėnesį matuoti ALT ir AST aktyvumą. Jei ligoniams atsiranda ilgalaikis, nepaaiškinamas ir kliniškai reikšmingas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas, arba jei su ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu atsiranda ir kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą ambrisentanu reikia nutraukti.

Jeigu nėra kepenų pažeidimo klinikinių simptomų ar geltos, galima apsvarstyti, ar vėl atnaujinti gydymą ambrisentanu tada, kai kepenų fermentų aktyvumas sunormalėja. Rekomenduojama konsultuotis su hepatologu.

Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas siejamas su endotelino receptorių antagonistų (ERA), įskaitant ambrisentaną, vartojimu. Šis sumažėjimas dažniausiai nustatomas per pirmąsias 4 gydymo savaites, o vėliau hemoglobino koncentracija paprastai stabilizuojasi. Vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (kitimo srities ribos nuo 0,9 iki 1,2 g/dl), palyginti su pradine, ilgalaikių atvirų tęstinių III fazės pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu išsilaukė iki 4 gydymo ambrisentanu metų. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie anemijos, dėl kurios teko perpilti kraujo ląsteles, atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Nerekomenduojama pradėti gydyti ambrisentanu pacientų, kuriems yra kliniškai reikšminga anemija. Rekomenduojama matuoti hemoglobino koncentraciją ir (arba) hematokritą gydymo ambrisentanu metu, pvz.: pirmąjį mėnesį, po 3 mėnesių ir vėliau periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. Jei pastebimas kliniškai reikšmingas hemoglobino koncentracijos ar hematokrito sumažėjimas ir nėra kitų priežasčių, reikia apsvarstyti dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo galimybes. Ambrisentaną vartojant derinyje su tadafiliu, padažnėjo anemijos (nepageidaujamų reiškinių dažnis – 15 %), palyginti su anemijos dažniu ambrisentano ar tadafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 7 % ir 11 %).

Skysčių susilaikymas

Vartojant ERA, įskaitant ambrisentaną, buvo stebima periferinė edema. Ambrisentano klinikinių tyrimų metu periferinė edema dažniausiai buvo lengva ar vidutinio sunkumo, nors gali pasireikšti dažniau ir būti sunkesnė ≥ 65 metų pacientams. Periferinė edema pasireiškė dažniau vartojant 10 mg ambrisentano dozę trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie skysčių susilaikymą organizme per keletą savaičių nuo gydymo ambrisentanu pradžios. Kai kuriais atvejais prireikė skirti diuretikų arba

hospitalizuoti dėl skysčių susilaikymo ar dėl dekompenzuoto širdies nepakankamumo. Prieš pradėdant gydyti ambrisentanu pacientus, kuriems yra per didelė skysčių sankaupa organizme, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia atitinkamai sureguliuoti skysčių kiekį.

Jeigu gydant ambrisentanu, pasireiškia kliniškai reikšmingas skysčių susilaikymas, dėl kurio padidėja arba nepadidėja kūno masė, reikia atlikti papildomus tyrimus, norint nustatyti priežastį (pvz., ar tai sukėlė ambrisentanas, ar širdies nepakankamumas) ir ar reikia specialaus gydymo arba gydymo ambrisentanu nutraukimo. Ambrisentaną vartojant derinyje su tadafiliu, padažnėjo periferinės edemos (nepageidaujamų reiškinių dažnis – 45 %), palyginti su periferinių edemų dažniu ambrisentano ar tadafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 38 % ir 28 %). Periferinės edemos pasireiškė dažniausiai per pirmuosius mėnesius pradėjus gydymą.

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims pradėti gydymo Ambrisentan Mylan negalima, išskyrus atvejus, kai yra neigiamas prieš gydymą atlikto nėštumo testo rezultatas ir moteris naudoja veiksmingą kontracepciją. Jei abejojama, kokios kontracepcijos priemonės tinkamos kuriai nors pacientei, reikia apgalvotai pasitarti su ginekologu. Gydant ambrisentanu, rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Plaučių venų okliuzinė liga

Pranešta apie plaučių edemos atvejus pacientams, sergantiems plaučių venų okliuzine liga, vartojantiems vazodilataciją sukeliančių vaistinių preparatų, pvz., ERA. Todėl, jeigu ambrisentanu gydomiems pacientams, kuriems yra PAH, pasireiškia ūminė plaučių edema, reikia įvertinti plaučių venų okliuzinės ligos galimybę.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentanas, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtose tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtose tabletėse yra azodažiklio Alura raudonojo AC aliuminio kraplako (E129), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Vienoje Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atliekant ikiklinikinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, ambrisentanas kliniškai reikšmingomis koncentracijomis neslopino ir nesužadino I ar II fazės vaistą metabolizuojančių fermentų, o tai rodo, kad ambrisentanas mažai gali pakeisti šiuo būdu metabolizuojamų vaistų metabolinį procesą.

Atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo tirta, ar ambrisentanas gali sužadinti CYP3A4 aktyvumą, ir paaiškėjo, kad ambrisentanas nesužadina CYP3A4 izofermento.

Ciklosporinas A

Ambrisentaną pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant kartu su ciklosporinu A, ambrisentano ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo 2 kartus. Tai gali pasireikšti dėl to, kad

ciklosporinas A slopina nešiklius ir metabolizmą veikiančius fermentus, susijusius su ambrisentano farmakokinetika. Dėl to kartu su ciklosporinu A galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Kartotinės ambrisentano dozės įtakos ciklosporino A ekspozicijai neturėjo, dėl to ciklosporino A dozės keisti nereikia.

Rifampicinas

Sveikiems savanoriams kartu skiriant rifampiciną (organinių anijonų polipeptidinę nešiklio [angl., *Organic Anion Transporting Polypeptide OATP*] inhibitorių, stiprų CYP3A ir 2C19 induktorių bei P-gp ir uridin-difosfo-gliukuronoziltransferazių [UGT] induktorių), po pradinės dozės paskyrimo buvo stebimas laikinas ambrisentano ekspozicijos padidėjimas (maždaug 2 kartus). Tačiau 8 dieną, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant rifampiciną, kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai nebuvo. Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentanas, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Fosfodiesterazės inhibitoriai

Kartu su ambrisentanu sveikiems savanoriams skiriant fosfodiesterazės inhibitorius sildenafilį ar tadalafilį (abu yra CYP3A4 substratai), nei ambrisentano, nei fosfodiesterazės inhibitorių farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Kiti vaistiniai preparatai, skiriami PAH gydyti

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu ambrisentano vartojamo derinyje su kitais vaistiniais preparatais, kurie skiriami PAH gydyti (pvz.: prostanoidų ir tirpiųjų guanilatciklazę aktyvinančių vaistinių preparatų), veiksmingumas ir saugumas PAH sergantiems pacientams specialiai nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į žinomus biotransformacijos duomenis, specifinės vaistinių preparatų sąveikos su tirpiaisiais guanilatciklazę aktyvinančiais vaistiniais preparatais ar prostanoidais nesitikima (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto specialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su šiomis veikliosiomis medžiagomis neatlikta. Todėl vartojimo derinyje atvejais gydyti rekomenduojama atsargiai.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinio tyrimo su sveikomis savanorėmis duomenimis, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 10 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo sudėtinio kontraceptiko sudėtyje esančių etinilestradiolio ir noretindrono vienkartinė dozių farmakokinetikai nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Remiantis šiuo farmakokinetikos tyrimu, nesitikima, kad ambrisentanas reikšmingai veiktų kontraceptikų, kurių pagrindą sudaro estrogenas ar progestogenas, ekspoziciją.

Varfarinas

Atliekant tyrimą su sveikais savanoriais, nustatyta, kad varfarino pusiausvyros apykaitos sąlygomis, ambrisentanas nedaro poveikio varfarino farmakokinetikai ir antikoaguliaciniam poveikiui (žr. 5.2 skyrių). Varfarinas taip pat nedaro kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano farmakokinetikai. Be to, ambrisentanas apskritai neturi įtakos savaitinei varfarino tipo antikoaguliantų dozei, protrombino laikui (PL) ir tarptautiniam normalizuotajam santykiui (TNS).

Ketokonazolas

Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant ketokonazolą (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius), ambrisentano ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo (žr. 5.2 skyrių).

Ambrisentano poveikis ksenobiotikų nešikliams

Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant P-glikoproteiną (Pgp), krūties vėžio atsparumo baltymą (angl., *Breast cancer resistance*

protein (BCRP)), su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusį baltymą (angl., *Multi-drug resistance related protein 2 (MRP2)*), tulžies druskų šalinimo siurblių (angl., *Bile salt export pump (BSEP)*), organinių anijonų polipeptidinius nešiklius (angl., *Organic anion transporting polypeptides (OATP1B1, OATP1B3)*) ir nuo natrio priklausomos taurocholato bendros pernašos polipeptidą (angl., *the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)*)).

Ambrisentaną yra Pgp veikiamo šalinimo iš ląstelės substratas.

In vitro tyrimai su žiurkių kepenų ląstelėmis taip pat parodė, kad ambrisentaną nesužadina Pgp, BSEP ar MRP2 baltymų raiškos.

Vartojant ambrisentaną sveikiems savanoriams pusiausvyros apykaitos sąlygomis, nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio vienkartinės Pgp substrato digoksino dozės farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingo amžiaus moterims pradėti gydymo ambrisentanu negalima, išskyrus atvejus, kai yra neigiamas prieš gydymą atlikto nėštumo testo rezultatas ir moteris naudoja veiksmingą kontracepciją. Gydymo ambrisentanu metu rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Nėštumas

Ambrisentano negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad ambrisentaną daro teratogeninį poveikį. Patirties su žmonėmis nėra.

Ambrisentanu gydomoms moterims reikia paaiškinti apie riziką vaisiui ir, jeigu jos pastoja, pradėti kitokį gydymą (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar ambrisentano išsiskiria į motinos pieną. Ambrisentano išskyrimas į gyvūnų pieną nebuvo tirtas. Todėl ambrisentanu gydomoms pacientėms negalima žindyti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Gyvūnų patinams skiriant ilgą laiką ERA, įskaitant ambrisentaną, pasireiškia sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyrių). Nors ARIES-E tyrimo metu nebuvo gauta aiškių įrodymų, kad ilgalaikis ambrisentano vartojimas sukelia žalingą poveikį spermatozoidų skaičiui, ilgalaikis ambrisentano skyrimas buvo susijęs su spermatogenezės žymenų pokyčiais. Buvo stebėtas plazmos inhibino-B koncentracijos sumažėjimas ir plazmos FSH koncentracijos padidėjimas. Poveikis vyrų vaisingumui nežinomas, bet žalingo poveikio spermatogenezei atvesti negalima. Klinikinių tyrimų metu ilgai skiriant ambrisentaną testosterono koncentracijos plazmoje pokyčių nestebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ambrisentaną gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Prieš nusprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kuriai atlikti būtini gebėjimas apsispręsti bei motoriniai ir pažintiniai įgūdžiai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į ambrisentaną (pvz.: hipotenzija, galvos svaigimas, astenija, nuovargis) (žr. 4.8 skyrių). Prieš vairavimą arba mechanizmų valdymą pacientus reikia perspėti apie tai, kaip juos gali paveikti ambrisentaną.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ambrisentano monoterapijos ir (arba) vartojimo derinyje su kitais vaistiniais preparatais saugumas buvo įvertintas klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 1 200 pacientų, sergančių PAH, metu (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos, remiantis 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, ir pateiktos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Toliau taip pat pateikta informacija, gauta iš ilgesnių ne placebo kontroliuojamų tyrimų (ARIES-E ir AMBITION (derinyje su tadalafilium)). Anksčiau nepastebėtų nepageidaujamų reakcijų ilgalaikio gydymo arba ambrisentano vartojimo derinyje su tadalafilium metu nenustatyta. Ilgesnių nekontroliuojamų tyrimų (stebėjimo vidurkis – 79 savaitės) duomenimis, saugumo duomenys buvo tokie pat, kaip ir atliekant trumpalaikius tyrimus. Taip pat pateikti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo duomenys.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniausiai buvo stebėtos vartojant ambrisentaną, yra periferinė edema, skysčių susilaikymas ir galvos skausmas (įskaitant prienosinių ančių skausmą, migreną). Didesnė dozė (10 mg) buvo susijusi su šių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimu ir buvo pastebėtos periferinės edemos sunkėjimo tendencijos ≥ 65 metų pacientams trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Nepageidujamų reakcijų, priklausomų nuo dozės, dažnio kategorija atspindi didžiausią ambrisentano dozę. Į dažnio kategorijas neįtraukti kiti veiksniai, įskaitant skirtingą tyrimų trukmę, būklę prieš tyrimą ir paciento duomenis prieš pradedant tyrimą. Nepageidujamų reakcijų kategorijos, nustatytos remiantis klinikinių tyrimų patirtimi, gali neatspindėti nepageidujamų reiškinų dažnio, vartojant vaistą normalios klinikinės praktikos metu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafilium (AMBITION)
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			
Anemija (hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, hematokrito sumažėjimas)	Dažni ¹	Labai dažni	Labai dažni
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., angioneurozinė edema, išbėrimas, niežėjimas)	Nedažni	Dažni	Dažni
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
Galvos skausmas (įskaitant galvos skausmą prienosinių ančių srityje, migreną)	Labai dažni ²	Labai dažni	Labai dažni
Svaigulys	Dažni ³	Labai dažni	Labai dažni

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafiliu (AMBITION)
<i>Akių sutrikimai</i>			
Miglotas matymas, regėjimo sutrikimas	Dažnis nežinomas ⁴	Dažni	Dažni
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			
Ūžesys (<i>tinnitus</i>)	NP	NP	Dažni
Staigus apkurimas	NP	NP	Nedažni
<i>Širdies sutrikimai</i>			
Širdies nepakankamumas	Dažni ⁵	Dažni	Dažni
Palpitacijos	Dažni	Labai dažni	Labai dažni
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
Hipotenzija	Dažni ³	Dažni	Dažni
Paraudimas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Sinkopė	Nedažni ³	Dažni	Dažni
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
Kraujavimas iš nosies	Dažni ³	Dažni	Dažni
Dispėja	Dažni ^{3,6}	Labai dažni	Labai dažni
Viršutinių kvėpavimo takų (pvz., nosies, prienosinių ančių) užsikimšimas, sinusitas, nazofaringitas, rinitas	Dažni ⁷		
Nazofaringitas		Labai dažni	Labai dažni
Sinusitas, rinitas		Dažni	Dažni
Nosies užgulimas		Labai dažni	Labai dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
Pykinimas, vėmimas, viduriavimas	Dažni ³		
Pykinimas		Labai dažni	Labai dažni
Vėmimas		Dažni	Labai dažni
Viduriavimas		Labai dažni	Labai dažni
Pilvo skausmas	Dažni	Dažni	Dažni
Vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>			
Kepenų pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni ^{3, 8}	NP	NP
Autoimuninis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni ^{3, 8}	NP	NP
Kepenų transaminazių suaktyvėjimas	Dažni ³	NP	NP
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
Išbėrimas	NP	Dažni ⁹	Dažni ⁹

	Ambrisentanas (ARIES-C ir po vaistinio preparato registracijos)	Ambrisentanas (AMBITION ir ARIES-E)	Vartojimas derinyje su tadalafiliu (AMBITION)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
Periferinė edema, skysčių susilaikymas	Labai dažni	Labai dažni	Labai dažni
Krūtinės skausmas / diskomfortas	Dažni	Dažni	Labai dažni
Astenija	Dažni ³	Dažni	Dažni
Nuovargis	Dažni ³	Labai dažni	Labai dažni

NP – nebuvo pranešta.

¹ Žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

² Galvos skausmas dažniau pasireiškia vartojant didesnę kaip 10 mg ambrisentano dozę.

³ Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu, o dažniai apskaičiuoti, remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis.

⁴ Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu.

⁵ Dauguma širdies nepakankamumo atvejų, apie kuriuos pranešta, buvo susiję su skysčių susilaikymu. Duomenys gauti įprastinio farmakologinio budrumo stebėjimo metu, o dažnis apskaičiuotas, remiantis placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų statistiniu modeliavimu.

⁶ Buvo pranešta apie neaiškios etiologijos dusulio pasunkėjimo atvejus netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas ambrisentanu.

⁷ Nosies paburkimas gydymo ambrisentanu metu priklausė nuo dozės.

⁸ Gydymo ambrisentanu metu buvo pranešta apie autoimuninio hepatito atvejus, įskaitant autoimuninio hepatito paūmėjimo atvejus, ir kepenų pažeidimą.

⁹ Išbėrimas apima eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, papulinį išbėrimą ir niežtintį išbėrimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie anemijos, dėl kurios teko perpilti kraujo ląsteles, atvejus (žr. 4.4 skyrių). Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (anemija) dažniau pasireiškė vartojant 10 mg ambrisentano dozę. Remiantis 12 savaičių placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė hemoglobino koncentracija ambrisentano grupėje sumažėjo ir tai buvo nustatyta jau 4 savaitę (sumažėjo 0,83 g/dl). Vidutiniai pradinių rodmenų pokyčiai stabilizavosi per kitas 8 savaites. Iš viso 17 pacientų (6,5 %) gydymo ambrisentanu grupėje hemoglobino koncentracijos sumažėjo $\geq 15\%$ nuo pradinio rodmens ir nukrito žemiau apatinės normos ribos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Nėra patirties apie vaisto poveikį gydant PAH sergančius pacientus ambrisentano dozėmis, didesnėmis kaip 10 mg per parą. Sveikiems savanoriams skiriant vienkartinės 50 ir 100 mg dozes (nuo 5 iki 10 kartų didesnes už didžiausias rekomenduojamas), pasireiškė galvos skausmas, išraudimas, svaigulys, pykinimas ir nosies užgulimas.

Ambrisentano perdozavimas dėl jo veikimo mechanizmo gali sukelti hipotenziją (žr. 5.3 skyrių). Esant išreikštai hipotenzijai, gali prireikti aktyvaus širdies ir kraujagyslių sistemą palaikomojo gydymo. Specifinio priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, kiti vaistai nuo hipertenzijos, ATC kodas – C02KX02

Veikimo mechanizmas

Ambrisentanas yra veiksmingas per burną vartojamas propiono rūgšties grupės selektyvusis endotelino A (ET_A) receptorių antagonistas (ERA). Endotelinas vaidina svarbų vaidmenį PAH patofiziologijoje.

Ambrisentanas yra stiprus (K_i 0,016 nM) ir labai selektyvus ET_A antagonistas (maždaug 4000 kartų selektyvesnis ET_A negu ET_B).

Ambrisentanas blokuoja ET_A receptorių potipį, kuris daugiausia išsidėstęs kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir širdies miocituose. Tai neleidžia endotelinui sužadinti antrinių signalinių sistemų, kurių aktyvinimas sukelia vazokonstrikciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją.

Tikimasi, kad ambrisentanas būdamas selektyvesnis ET_A negu ET_B receptoriams, sulaukys ET_B receptorių tarpininkaujamą kraujagysles plečiančio azoto oksido ir prostaciklino gamybą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dvigubai koduotu būdu buvo atlikti du daugiacentriai, placebo kontroliuojamieji, III fazės pagrindžiamieji tyrimai (ARIES-1 ir 2). Atliekant ARIES-1 tyrimą su 201 pacientu, 5 mg ir 10 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Atliekant ARIES-2 tyrimą su 192 pacientais, 2,5 mg ir 5 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Abiejų tyrimų metu ambrisentanas buvo papildomai skiriamas pacientams, kuriems jau buvo taikomas pagrindinis palaikomasis gydymas, kurį galėjo sudaryti digoksino, antikoagulantų, diuretikų, deguonies ir kraujagysles plečiančių preparatų (kalcio kanalų blokatorių, AKF inhibitorių) derinys. Tiriama pacientai sirgo IPAH ar PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga (PAH-JAL). Daugumai pacientų buvo nustatyta PSO II (38,4 %) arba III (55,0 %) funkcinė klasių simptomai. Tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys kepenų liga (ciroze ar esant kliniškai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui), ir pacientai, gydomi kitais vaistais nuo PAH (pvz., prostanoidais). Šiuose tyrimuose nebuvo vertinami hemodinamikos parametrai.

Pagrindinė III fazės tyrimų vertinamoji baigtis buvo fizinio pajėgumo pagerėjimas 6 minučių ėjimo distancijoje (6MĖD) 12 savaitę, vertinant pokyčius nuo pradinės vertės. Abiejų tyrimų metu gydymas ambrisentanu reikšmingai pagerino 6 min. ėjimo rezultatus, vartojant kiekvieną ambrisentano dozę.

12 savaitę koreguojant placebo pacientų 6 minučių ėjimo distancija, palyginti su pradiniais duomenimis, vidutiniškai pailgėjo 30,6 m (95 % PI: 2,9–58,3; p = 0,008) ir 59,4 m (95 % PI: 2,9–58,3; p = 0,008) ir 59,4 m (95 % PI: 29,6–89,3; p < 0,001). ARIES-1 tyrimo duomenimis, placebo koreguota pacientų 6 minučių ėjimo distancija 12-tą savaitę 10 mg grupėje vidutiniškai pailgėjo 51,4 m (95 % PI: 26,6–76,2; p < 0,001).

Buvo atlikta iš anksto patikslinta jungtinė III fazės tyrimų (ARIES-C) analizė. Placebu koreguota 6 minučių ėjimo distancija vidutiniškai pailgėjo 44,6 m (95 % PI: 24,3–64,9 m; p < 0,0001) 5 mg dozės grupėje ir 52,5 m (95 % PI: 28,8–76,2 m; p < 0,0001) – 10 mg dozės grupėje.

ARIES-2 tyrimo duomenimis, ambrisentanas (kombinuotos dozės grupėje) reikšmingai atitolino laiką iki klinikinio PAH pablogėjimo, palyginti su placebo (p < 0,001), rizikos santykis sumažėjo 80 %

(95 % PI: 47–92 %). Buvo vertinama pagal tokius kriterijus: mirtis, plaučių transplantacija, hospitalizacija dėl PAH, prieširdžių septostomija, papildomas kitų vaistinių preparatų PAH gydymui paskyrimas ir ankstyvas pasitraukimas iš tyrimo. Kombinuotos dozės grupėje buvo stebėtas statistiškai reikšmingas SF-36 *Health Survey* fizinės funkcijos masto padidėjimas ($3,41 \pm 6,96$), palyginti su placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Gydant ambrisentanu, 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo Borg dispnėjos indeksas (BDI) (placebu koreguotas, BDI $-1,1$ (95 % PI: $-1,8$ iki $-0,4$; $p = 0,019$, kombinuotos dozės grupė).

Ilgalaikio gydymo duomenys

Pacientai, dalyvavę atliekant ARIES-1 ir 2 tyrimus, tiko ilgalaikiam atviram tęstiniam ARIES-E ($n = 383$) tyrimui. Bendroji vidutinė ekspozicija buvo maždaug 145 ± 80 savaičių, o didžiausia ekspozicija – maždaug 295 savaitės. Šio tyrimo pagrindinė svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo nepageidaujamų reiškinių, susijusių su ilgalaikio ambrisentano ekspozicija, dažnis ir sunkumas tiriamiesiems, įskaitant funkcinis kepenų mėginius serume. Šio tyrimo metu gauti saugumo esant ilgalaikio ambrisentano ekspozicijai duomenys dažniausiai atitiko nustatytuosius 12 savaičių placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose.

Nustatyta, kad ambrisentaną vartojančių (visų ambrisentano dozių grupės) tiriamųjų tikimybė išgyventi pirmaisiais, antraisiais ir trečiaisiais metais buvo atitinkamai 93 %, 85 % ir 79 %.

Atviro tyrimo (AMB222) metu buvo tiriami 36 pacientai, norint nustatyti padidėjusio aminotransferazių aktyvumo serume atvejus pacientams, kuriems anksčiau buvo nutrauktas gydymas kitais ERA dėl aminotransferazių aktyvumo pokyčių. Ambrisentanu gydant vidutiniškai 53 savaites, nė vienam pacientui, dalyvavusiam tyrime, nebuvo padidėjusi serumo ALT $> 3 \times$ VNR, dėl kurios reikėtų visiškai nutraukti gydymą. Per šį laikotarpį penkiasdešimt procentų pacientų padidino dozę nuo 5 mg iki 10 mg ambrisentano.

Kumuliacinis aminotransferazių pokyčių $> 3 \times$ VNR atvejų skaičius visuose II ir III fazės tyrimuose (įskaitant atitinkamus atvirus tęstinius tyrimus) buvo 17 iš 483 asmenų, kuriems vidutinė vaistinio preparato ekspozicija truko 79,5 savaites. Tai atitinka 2,3 atvejo 100 ambrisentano ekspozicijos pacientų metų. ARIES-E atviro ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenimis, aminotransferazių suaktyvėjimo serume $> 3 \times$ VNR rizika ambrisentanu dvejus metus gydytiems pacientams yra 3,9 %.

Kita klinikinė informacija

II fazės tyrimo metu (AMB220) po 12 savaičių buvo pastebėtas hemodinamikos parametrų pagerėjimas pacientams, sergantiems PAH ($n = 29$). Dėl gydymo ambrisentanu padidėjo vidutinis širdies indeksas, sumažėjo vidutinis spaudimas plaučių arterijoje ir sumažėjo vidutinis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas.

Gydant ambrisentanu, buvo pranešta apie sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą. Placebu kontroliuojamųjų 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų metu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis gydymo pabaigoje, palyginti su pradiniais, sumažėjo vidutiniškai atitinkamai 3 mm Hg ir 4,2 mm Hg. Vidutinis sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgalaikio atviro ARIES-E tyrimo metu išsilaikė iki 4 gydymo ambrisentanu metų.

Atliekant vaistų sąveikos tyrimą su sveikais savanoriais nustatyta, kad ambrisentanas ar sildenafilis neturi kliniškai reikšmingo poveikio vienas kito farmakokinetikai ir jų derinys buvo gerai toleruojamas. ARIES-E ir AMB222 tyrimų metu ambrisentaną kartu su sildenafiliu vartojo atitinkamai 22 pacientai (5,7 %) ir 17 pacientų (47 %). Jokių papildomų saugumo problemų šiems pacientams nenustatyta.

Vartojimo derinyje su tadalafilu klinikinis veiksmingumas

Daugiacentris dvigubai koduotas veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamasis įvykiu pagrįstas III fazės baigčių tyrimas (AMB112565 / AMBITION) buvo atliktas, siekiant įvertinti

pradinio gydymo ambrisentano ir tadalafilio deriniu veiksmingumą, palyginti su vieno ambrisentano ar vieno tadalafilio monoterapija, 500 anksčiau negydytų pacientų, sergančių PAH, kurie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes atitinkamai santykiu 2:1:1. Vieno placebo nevartojo nė vienas pacientas. Pirmiausiai buvo atlikta gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimo su jungtiniais monoterapijų grupių duomenimis analizė. Be to, buvo atliktas papildomas gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimas su kiekvienos monoterapijos grupės duomenimis. Pacientai, kuriems pasireiškė reikšminga anemija, skysčių kaupimasis ar retos tinklainės ligos, nebuvo įtraukti, remiantis tyrėjo kriterijais. Taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys buvo $> 2 \times \text{VNR}$.

Pradedant tyrimą, 96 % pacientų anksčiau nebuvo taikytas joks specifinis PAH gydymas, o laikotarpio nuo ligos diagnozavimo iki priėmimo į tyrimą mediana buvo 22 paros. Pacientams iš pradžių buvo skirtos 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadalafilio dozės, kurios buvo padidintos iki 40 mg tadalafilio 4-ąją savaitę ir 10 mg ambrisentano 8-ąją savaitę, išskyrus atvejus, kai to nebuvo galima padaryti dėl toleravimo problemų. Dvigubai koduoto gydymo vaistinių preparatų deriniu trukmės mediana buvo ilgesnė kaip 1,5 metų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki pirmojo reiškinio atsiradimo, rodančio klinikinį neveiksmingumą, kuris apibūdinamas taip:

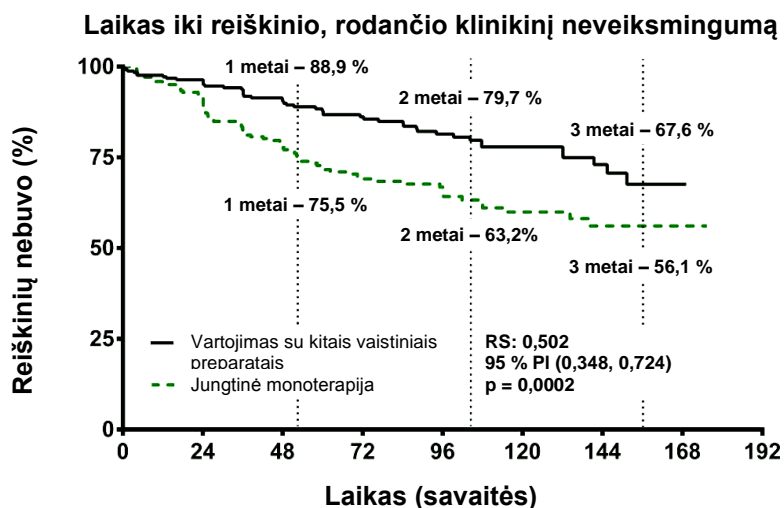
- mirtis arba
- gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo;
- ligos progresavimas;
- nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas.

Visų pacientų vidutinis amžius buvo 54 metai (SN 15; kitimo sritis 18–75 metų). Pradinė pacientų būklė pagal PSO buvo II FK (31 %) ir III FK (69 %). Tiriamojoje populiacijoje dažniausiai buvo nustatyta idiopatinė arba paveldima PAH etiologija (56 %), rečiau – PAH dėl jungiamojo audinio sutrikimų (37 %), PAH, susijusi su vaistiniais preparatais ir toksinais (3 %), koreguota paprasta įgimta širdies liga (2 %) ir ŽIV (2 %). Pacientų, kuriems buvo II FK ir III FK pagal PSO, vidutinė pradinė 6MĖD buvo 353 metrai.

Išeičių vertinamosios baigtys

Gydymas vaistinių preparatų deriniu lėmė sudėtinės klinikinės nesėkmės baigties rizikos sumažėjimą 50 % (rizikos santykis [RS] 0,502; 95 % PI: nuo 0,348 iki 0,724; $p = 0,0002$) iki galutinio įvertinimo apsilankymo, palyginti su jungtiniais monoterapijos grupės duomenimis [1 paveikslėlis ir 1 lentelė]. Gydymo efektą nulėmė gydymo ligoninėje atvejų sumažėjimas 63 % gydymo vaistinių preparatų deriniu grupėje, jis buvo pastebėtas anksti ir išliko. Įvertinus pagrindinę vertinamąją baigtį, gydymo vaistinių preparatų deriniu veiksmingumas buvo pastovus, palyginti su kiekvieno vaistinio preparato monoterapija ir visuose pogrupiuose pagal amžių, etninę kilmę, geografinį regioną, etiologiją (iPAH/pPAH (paveldima PAH) ir PAH-JAL). Poveikis buvo reikšmingas ir II FK, ir III FK pacientams.

1 pav.



Skaičius, kuriam yra rizika:

Derinys:	253	229	186	145	106	71	36	4
Jungtinė monoterapija:	247	209	155	108	77	49	25	5

1 lentelė

	Ambrisentanas + tadalafilis (N = 253)	Jungtiniai monoterapijos duomenys (N = 247)	Ambrisentano monoterapija (N = 126)	Tadalafilio monoterapija (N = 121)
Laikotarpis iki pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinio (nuspręsta)				
Klinikinė nesėkmė, atvejų skaičius (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	0,0004	0,0045
Pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinio dedamoji (nuspręsta)				
Mirtis (visos priežastys)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Ligos progresavimas	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Laikotarpis iki pirmojo guldymo į ligoninę dėl PAH pasunkėjimo atvejo (nuspręsta)				
Pirmasis gydymo ligoninėje atvejis, atvejų skaičius (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,372	0,323	0,442
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	< 0,0001	0,0124

Antrinės vertinamosios baigtys

Buvo įvertintos toliau nurodytos antrinės vertinamosios baigtys.

2 lentelė

Antrinės vertinamosios baigtys (pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradine reikšme)	Ambrisentanas + tadalafilis	Jungtiniai monoterapijos duomenys	Skirtumas ir pasikliautinis intervalas	p reikšmė
NT-proBNP – angl. <i>N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide</i> – smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas (% sumažėjimas)	-67,2	-50,4	% skirtumas -33,8; 95 % PI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% tiriamųjų, kuriems pasireiškė patenkinamas klinikinis atsakas 24-ąją savaitę	39	29	Šansų santykis 1,56; 95 % PI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MĖD (metrai, pokyčio mediana)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % PI: 12,00, 33,50	P < 0,0001

Idiopatinė plaučių fibrozė

Buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 492 pacientai (ambrisentano grupėje n = 329, placebo – n = 163), sergantys idiopatine plaučių fibroze (IPF), iš kurių 11% pasireiškė antrinė plaučių hipertenzija (pagal PSO 3 grupę), bet jis buvo nutrauktas pirmiau laiko, nes negalėjo būti pasiekta pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis (ARTEMIS-IPF tyrimas). Ambrisentano grupėje buvo stebėta 90 IPF progresavimo (įskaitant gydymą ligoninėje dėl kvėpavimo sutrikimo) arba mirties reiškinių (27 %), palyginti su 28 reiškiniais (17 %) placebo grupėje. Todėl ambrisentano negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia IPF su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 4.3 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Žmogaus organizme ambrisentanas absorbuojamas greitai. Didžiausia išgerto ambrisentano koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro praėjus maždaug 1,5 valandos po dozės išgėrimo nevalgius arba pavalgius. Vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (AUC) didėja proporcingai dozei. Pusiausvyros apykaita paprastai pasiekama vartojant kartotines vaistinio preparato dozes 4 dienas.

Atliekant maisto poveikio ambrisentanui tyrimą su sveikais savanoriais, skiriant anbrisentaną nevalgius ir kartu su riebiu maistu, nustatyta, kad C_{max} sumažėjo 12 %, o AUC nekito. Didžiausios koncentracijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas, todėl ambrisentaną galima skirti ir su maistu, ir nevalgius.

Pasiskirstymas

Daug ambrisentano jungiasi su plazmos baltymais. *In-vitro* vidutiniškai 98,8 % ambrisentano susijungia su plazmos baltymais, nepriklausomai nuo koncentracijos 0,2–20 mikrogramų/ml kitimo srities ribose.

Ambrisentanas pirmiausia jungiasi su albuminu (96,5 %), o mažesnė jo dalis – su alfa₁-rūgščių glikoproteinu.

Ambrisentano nedaug pasiskirsto eritrocituose, vidutinis kraujo ir plazmos santykis vyrams – 0,57, o moterims – 0,61.

Biotransformacija

Ambrisentanas yra ne sulfonamidų (propiono rūgšties) ERA.

Ambrisentanas metabolizuojamas gliukuridacijos būdu, dalyvaujant keliems UGT izofermentams (UGT1A9S, UGT2B7S ir UGT1A3S) ir susidaro ambrisentano gliukuronidas (13 %). Ambrisentanas taip pat metabolizuojamas oksidacijos būdu daugiausiai veikiant CYP3A4 ir kiek mažiau CYP3A5 bei CYP2C19 ir susidaro 4-hidroksimetilo ambrisentanas (21 %), kuris vėliau biotransformuojamas gliukuridacijos būdu į 4-hidroksimetilo ambrisentano gliukuronidą (5 %). 4-hidroksimetilo ambrisentano jungimosi prie žmogaus endotelino receptorių afinitetas yra 65 kartus mažesnis negu ambrisentano. Todėl tokios 4-hidroksimetilo ambrisentano koncentracijos, kurios susidaro plazmoje (maždaug 4 % pirminio ambrisentano), vargu ar gali paveikti ambrisentano farmakologinį aktyvumą.

Pagal *in vitro* duomenis, taikant 300 μM ambrisentano dozę, UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (iki 30 %) arba citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 (iki 25 %) slopinimas buvo mažesnis nei 50 %. Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ir NTCP. Be to, ambrisentanas nesužadina MRP2, Pgp ar BSEP baltymų raiškos žiurkių kepenų ląstelėse. Apibendrinant, tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos (C_{max} plazmoje iki 3,2 μM) greičiausiai neveiks UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ar citochromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 izofermentų arba su BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ar NTCP susijusios pernašos.

20 sveikų savanorių buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai plazmoje, poveikis vienkartinės varfarino (25 mg) dozės farmakokinetikai ir farmakodinamikai, matuojant PL ir TNS. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio varfarino farmakokinetikai ar farmakodinamikai. Panašiai kartu skiriamas varfarinas neveikė ambrisentano farmakokinetikos (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 19 sveikų savanorių buvo tirtas sildenafilio poveikis, skiriant jį po 20 mg tris kartus per parą 7 dienas, vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai ir ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), skiriant jį 7 dienas poveikis vienkartinės sildenafilio dozės farmakokinetikai. Išskyrus tai, kad kartu skiriant ambrisentaną 13 % padidėjo sildenafilio C_{max} , kitų sildenafilio, N-desmetil-sildenafilio ir ambrisentano farmakokinetikos pokyčių nepastebėta. Manoma, kad šis nedidelis sildenafilio C_{max} padidėjimas nėra reikšmingas kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

23 sveikiems savanoriams buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės tadafilio dozės farmakokinetikai ir tadafilio (40 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio tadafilio farmakokinetikai. Kartu skiriamas tadafilis taip pat nedarė poveikio ambrisentano farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 16 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ketokonazolo (400 mg vieną kartą per parą) poveikis vienkartinės 10 mg ambrisentano dozės farmakokinetikai. Matuojant $AUC_{(0-inf)}$ ir C_{max} ,

ambrisentano ekspozicija padidėjo atitinkamai 35 % ir 20 %. Šie ekspozicijos pakitimai vargu ar yra reikšmingi kliniškai, todėl ambrisentaną galima skirti kartu su ketokonazolu.

Atlikti kartotinių ciklosporino A dozių (100–150 mg du kartus per parą) poveikio ambrisentano (5 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, ir kartotinių ambrisentano dozių (5 mg vieną kartą per parą) poveikio ciklosporino A (100–150 mg du kartus per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, tyrimai su sveikais savanoriais. Skiriant kartotines ciklosporino A dozes, padidėjo ambrisentano C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ (atitinkamai 48 % ir 121 %). Remiantis šiais pokyčiais, kai ambrisentaną skiriamas kartu su ciklosporinu A, ambrisentano dozė turėtų būti ribojama iki 5 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto kartotinės ambrisentano dozės kliniškai reikšmingo poveikio ciklosporino A ekspozicijai nedarė ir todėl ciklosporino A dozės keisti nebūtina.

Su sveikais savanoriais buvo tiriamas vienkartinės ir kartotinių rifampicino (600 mg per parą) poveikis ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai. Pavartojus pradines rifampicino dozes, po pirmosios ir antrosios rifampicino dozių buvo pastebėtas laikinas ambrisentano $AUC_{(0-\tau)}$ padidėjimas (atitinkamai 121 % ir 116 %), manoma, dėl rifampicino veikiamo OATP slopinimo. Tačiau 8 dieną po pakartotinių rifampicino dozių nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai. Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentaną, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dalyvaujant 15 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ambrisentano (10 mg) dozių poveikis vienkartinės digoksino dozės farmakokinetikai. Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėtas nedidelis digoksino AUC_{0-last} ir jo mažiausios koncentracijos prieš pavartojant kitą dozę padidėjimas bei 29 % padidėjusi digoksino C_{max} . Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėta padidėjusi digoksino ekspozicija buvo laikoma kliniškai nereikšminga, todėl digoksino dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Buvo tiriamas ambrisentano, skiriant jį po 10 mg vieną kartą per parą 12 dienų, poveikis geriamojo kontraceptiko, susidedančio iš etinilestradiolio (35 µg) ir noretindrono (1 mg), vienkartinės dozės farmakokinetikai sveikų savanorių moterų organizme. Šiek tiek sumažėjo etinilestradiolio C_{max} ir $AUC_{(0-\infty)}$ (atitinkamai 8 % ir 4 %) bei nedaug padidėjo tie patys noretindrono parametrai (atitinkamai 13 % ir 14 %). Šie etinilestradiolio ir noretindrono ekspozicijos pokyčiai buvo maži ir nepanašūs, kad tai būtų reikšminga kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Ambrisentaną ir jo metabolitai daugiausia eliminuojami su tulžimi po to, kai metabolizuojami kepenyse ir (arba) ne kepenyse. Šlapime randama maždaug 22 % išgerto ambrisentano dozės, kurios 3,3 % sudaro nepakitęs ambrisentaną. Pusinės eliminacijos iš plazmos periodo žmogaus organizme kitimo sritis yra nuo 13,6 iki 16,5 valandos.

Ypatingos populiacijos

Remiantis sveikų savanorių ir pacientų, sergančių PAH, populiacijos farmakokinetikos analize, ambrisentano farmakokinetikai neturėjo reikšmingos įtakos lytis ar amžius (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstuose nevyksta reikšmingas ambrisentano metabolizmas arba klirensas per inkstus (ekskrecija). Populiacijos farmakokinetikos analizė nerodo, kad kreatinino klirensas statistiškai reikšmingai pakeistų išgerto ambrisentano klirensą. Išgerto vaistinio preparato klirensa sumažėjimas pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra nedidelis (20–40 %), todėl vargu ar turi kokią nors klinikinę reikšmę. Tačiau jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronidacijos ir oksidacijos būdu, o vėliau išskiriamas į tulžį, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas padidins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad išgerto vaistinio preparato klirensas sumažėja, padidėjus bilirubino koncentracijai. Tačiau bilirubino poveikis nedidelis (išgerto ambrisentano klirensas paciento, kurio padidėjusi bilirubino koncentracija yra 4,5 mg/dl, organizme būtų vidutiniškai 30 % mažesnis, palyginti su ligonio, kurio bilirubino koncentracija yra 0,6 mg/dl). Ambrisentano farmakokinetika pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės), organizme netirta. Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų ligonių, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių aktyvumo padidėjimas ($> 3 \times VNR$) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl pagrindinio šios grupės vaistinių preparatų farmakologinio poveikio, pavartojus didelę vienkartinę ambrisentano dozę (t. y. perdozavimo atveju), gali sumažėti arterinis kraujospūdis bei gali pasireikšti hipotenzija ir kiti simptomai, susiję su vazodilatacija.

Ambrisentanas neslopina tulžies rūgščių pernešimo bei nesukelia aiškaus toksinio poveikio kepenims.

Buvo pastebėti nosies ertmės epitelio pokyčiai ir uždegimas graužikams, ilgą laiką esant mažesnei ambrisentano ekspozicijai, negu ji būna skiriant terapines dozes žmonėms. Ilgai skiriant dideles ambrisentano dozes šunims, kai ekspozicija buvo 20 kartų didesnė, negu pacientams, buvo pastebėta nedidelių uždegimo požymių.

Žiurkėms, kurioms buvo duodamos tokios ambrisentano dozės, kai ekspozicijos lygis buvo 3 kartus didesnis, negu klinikoje skiriamo ambrisentano AUC, buvo pastebėta nosies kaulų – etmoidalinės kriauklės nosies ertmėje – hiperplazija. Pelėms ir šunims nosies kaulų hiperplazijos nebuvo pastebėta. Žiurkių nosies kriauklės hiperplazija laikoma nosies uždegimo pasekme, remiantis patirtimi tiriant kitus junginius.

Tiriant dideles ambrisentano koncentracijas žinduolių ląstelėse *in vitro*, nustatyta, kad jis yra klastogeniškas. Ambrisentanas nebuvo mutageniškas ir genotoksiškas bakterijoms bei dviejuose *in vivo* atliktuose tyrimuose su graužikais.

Atliekant 2 metų trukmės geriamojo preparato tyrimus, negauta jokių kancerogeninio poveikio įrodymų. Šiek teik padaugėjo krūties liaukos fibroadenomų (gerybinis navikas) žiurkių patinams tik vartojant didžiausias dozes. Sisteminė ekspozicija ambrisentanu žiurkių patinams vartojant šią dozę (remiantis pusiausvyros apykaitos plotu po kreive) buvo 6 kartus didesnė nei pasiekta skiriant klinikinę 10 mg per parą dozę.

Atliekant toksiškumo ir vaisingumo tyrimus su žiurkių ir pelių patiniais, skiriant geriamąsias kartotines dozes, nesilaikant saugumo ribų, buvo pastebėta sėklidžių kanalėlių atrofija, kartais lydima aspermijos. Sėklidžių pokyčiai galutinai neišnykdavo, nutraukus preparato naudojimą vertinimo laikotarpio metu. Atliekant iki 39 savaičių trukmės tyrimus su šunimis, kai vaisto ekspozicija buvo 35 kartus didesnė nei žmonėms, remiantis AUC, nebuvo nustatyta jokių pokyčių sėklidėse. Ambrisentanas neveikė žiurkių patinų spermatozoidų judrumo vartojant visas tirtas dozes (iki 300 mg/kg per parą). Buvo nustatytas nedidelis ($< 10\%$) normalios morfologijos spermatozoidų procentinio kiekio sumažėjimas vartojant 300 mg/kg, bet ne 100 mg/kg paros dozę (klinikinė ekspozicija > 9 kartus didesnė nei vartojant 10 mg paros dožę). Ambrisentano poveikis vyrų vaisingumui nežinomas.

Ambrisentanas teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Visos tiriamos dozės sukėlė apatinio žandikaulio, liežuvio ir (ar) gomurio sklaidos trūkumus. Be to, tyrimas su žiurkėmis parodė tarpškilvelinės pertvaros defektų, kraujagyslinio kamieno defektų, skyd liaukės ir užkrūčio liaukos pažeidimų, apatinės pleištakaulio dalies kaulėjimo sutrikimų ir bambos arterijos buvimo kairėje, o ne dešinėje šlapimo pūslės pusėje atvejų padažnėjimą. Įtariama, kad teratogeninis poveikis būdingas ERA klasei.

Skiriant ambrisentaną žiurkių patelėms vėlyvo vaikingumo ir žindymo laikotarpiu tokiomis dozėmis, kad AUC ekspozicija buvo 3 kartus didesnė, negu žmonėms skiriant maksimalią dozę, stebėti nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė pakitusiu tiriamųjų patelių elgesiu, sumažėjusiu jauniklių išgyvenamumu ir sutrikusiu palikuonių vaisingumu (skrodimo metu buvo pastebėtos mažos sėklidės).

Žiurkių jaunikliams girdant ambrisentaną vieną kartą per parą nuo 7 iki 26, 36 arba 62 paros po atsivedimo, buvo pastebėtas galvos smegenų masės sumažėjimas (nuo –3 % iki –8 %) be morfologinių arba neurologinio elgesio pokyčių, nepaisant pasireiškusių garsaus kvėpavimo, apnėjos ir hipoksijos. Toks poveikis pasireiškė, kai ekspozicijos buvo maždaug nuo 1,8 karto iki 7 kartų didesnės už ekspoziciją 10 mg dozę vartojančių vaikų populiacijos pacientų (amžius nuo 9 iki 15 metų) organizme, atsižvelgiant į AUC rodmenį. Klinikinė šio reiškinio reikšmė vaikų populiacijos pacientams nėra visiškai suprantama.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas (E570)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas)

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas (E553b)

Alura raudonojo AC aliuminio kraplakas (E129)

Indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVdC lizdinės plokštelės

Pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių ir dalomosios lizdinės plokštelės po 30 × 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

arba

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš preparatą pateikdamas į kiekvienos teritorijos rinką, registruotojas su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis susitars dėl platinimo plano ir užtikrins, kad visiems pacientams, vartojantiems Ambrisentan Mylan, būtų suteikta aktuali mokomoji medžiaga.

- Paciento priminimo kortelė

Paciento priminimo kortelėje turi būti šie pranešimai:

- kad Ambrisentan Mylan yra teratogeniškas gyvūnams;
- kad nėščiosioms Ambrisentan Mylan vartoti draudžiama;
- kad moterys, kurios gali susilaukti vaikų, turi naudoti veiksmingas kontraceptines priemones;
- patartina kas mėnesį atlikti nėštumo testą;
- reikia reguliariai stebėti kepenų funkciją, nes Ambrisentan Mylan gali pažeisti kepenis.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ambrisentano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir Alura raudonojo AC aliuminio kraplako (E129). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

30 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ambrisentano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir Alura raudonojo AC aliuminio kraplako (E129). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

30 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan S.A.S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan S.A.S

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengtos tabletės Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentanai (*ambrisentanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas jiems gali pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ambrisentan Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ambrisentan Mylan
3. Kaip vartoti Ambrisentan Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ambrisentan Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ambrisentan Mylan ir kam jis vartojamas

Ambrisentan Mylan sudėtyje yra aktyviosios medžiagos ambrisentano. Jis priklauso antihipertenziniais vaistais (vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti) vadinamų vaistų grupei.

Šis vaistas vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems plautine arterine hipertenzija (PAH), gydyti. PAH atveju būna padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse (plaučių arterijose), kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Žmonėms, sergantiems PAH, šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai darosi sunkiau jomis varinėti kraują. Dėl to atsiranda nuovargis, galvos svaigimas ir dusulys.

Ambrisentan Mylan praplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai darosi lengviau jomis varinėti kraują. Tai sumažina kraujo spaudimą ir palengvina simptomus.

Ambrisentan Mylan taip pat galima vartoti derinyje su kitais vaistais, kuriais gydoma PAH.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ambrisentan Mylan

Ambrisentan Mylan vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** ambrisentanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba galite pastoti**, nes nenaudojate veiksmingų priemonių apsisaugoti nuo nėštumo (kontracepcijos). Žr. informaciją skyrelyje „Nėštumas“;
- jeigu **žindote**. Žr. informaciją skyrelyje „Žindymo laikotarpis“;
- jeigu sergate **kepenų liga**. Pasitarkite su gydytoju, kuris nuspręs, ar šis vaistas tinka Jums;
- jeigu dėl neaiškių priežasčių **randėja plaučiai** (idiopatinė plaučių fibrozė).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Jeigu yra:

- sutrikusi kepenų veikla;
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
- rankų, kulkšnių arba pėdų patinimas dėl skysčių susikaupimo (*periferinė edema*);
- plaučių liga, kuria sergant užsikemša plaučių venos (*plaučių venų okliuzinė liga*).

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Ambrisentan Mylan Jums tinka.

Jums prireiks reguliariai tirti kraują

Gydytojas tirs Jūsų kraują prieš pradėdamas gydymą Ambrisentan Mylan ir reguliariai gydymo metu, kad nustatytų:

- ar Jums yra anemija;
- ar Jūsų kepenų veikla yra tinkama.

→ Svarbu, kad Jums reguliariai būtų tiriamas kraujas visą gydymo Ambrisentan Mylan laiką.

Jūsų kepenų veiklos sutrikimo požymiai gali būti tokie:

- apetito netekimas;
- blogavimas (pykinimas);
- šleikštulys (vėmimas);
- aukšta temperatūra (karščiavimas);
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas);
- odos ir akių baltymų pageltimas (gelta);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežėjimas.

Jeigu pastebėjote anksčiau išvardytų požymių

→ **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Vaikams ir paaugliams

Ambrisentan Mylan nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes vaisto saugumas ir veiksmingumas šios amžiaus grupės pacientams nežinomi.

Kiti vaistai ir Ambrisentan Mylan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Ambrisentan Mylan dozę, jeigu Jūs pradėsite vartoti ciklosporiną A (vaistas vartojamas po transplantacijos arba žvynelinei gydyti).

Jeigu vartojate rifampiciną (antibiotikas, kuriuo gydomos sunkios infekcinės ligos), Jūsų gydytojas gali pageidauti Jus stebėti pradėjus gydymą Ambrisentan Mylan.

Jeigu vartojate kitų vaistų PAH gydyti (pvz.: iloprostą, epoprostenolį, sildenafilį), Jūsų gydytojui gali tekti Jus stebėti.

→ **Pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate bet kurią iš nurodytų vaistų.

Nėštumas

Ambrisentan Mylan gali pakenkti negimusiam kūdikiui, pradėtam prieš gydymą, gydymo metu ar netrukus po gydymo pabaigos.

→ **Jei yra galimybė pastoti, naudokite veiksmingas priemones apsaugoti nuo nėštumo** (kontracepciją), kol vartojate Ambrisentan Mylan. Pasitarkite su gydytoju apie tai.

→ **Nevartokite Ambrisentan Mylan, jei esate nėščia ar planuojate pastoti.**

→ **Jeį pastojote ar manote, kad galite būti pastojusi** tuo metu, kai vartojote Ambrisentan Mylan, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jeį Jums yra galimybė pastoti, gydytojas paprašys Jūsų atlikti nėštumo testą prieš pradėdant vartoti Ambrisentan Mylan ir reguliariai tirtis, kol vartosite šį vaistą.

Žindymas

Nežinoma, ar Ambrisentan Mylan išsiskiria į motinos pieną.

→ **Nežindykite, kai vartojate Ambrisentan Mylan.** Pasitarkite su gydytoju apie tai.

Vaisingumas

Jeį esate vyras ir vartojate Ambrisentan Mylan, gali būti, kad šis vaistas sumažins Jūsų spermatozoidų kiekį. Jeį kiltų kokių nors klausimų arba abejonių dėl to, klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ambrisentan Mylan gali sukelti šalutinį poveikį, pavyzdžiui: mažinti kraujospūdį, sukelti galvos svaigimą, nuovargį (žr. 4 skyrių), kurie gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jūsų sveikatos būklės simptomai gali trukdyti Jums vairuoti arba valdyti mechanizmus.

→ **Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeį jaučiatės blogai.**

Ambrisentan Mylan tabletėse yra laktozės ir Alura raudonojo (E129)

Ambrisentan Mylan tabletėse yra mažas kiekis cukraus, vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių:

→ Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, **kreipkitės į savo gydytoją.**

Ambrisentan Mylan tabletėse yra dažiklio Alura raudonojo AC aliuminio kraplako (E129), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Vienoje šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ambrisentan Mylan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti Ambrisentan Mylan

Įprastinė Ambrisentan Mylan dozė yra viena 5 mg tabletė vieną kartą per parą. Gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 10 mg vieną kartą per parą.

Jeigu vartojate ciklosporiną A, negalite gerti daugiau kaip vieną Ambrisentan Mylan 5 mg tabletę per parą.

Kaip vartoti Ambrisentan Mylan

Geriausia išgerti tabletę kasdien tuo pačiu laiku. Prarykite tabletę visą (tabletės negalima padalyti, traiškyti ar kramtyti) ir užsigerkite stikline vandens. Ambrisentan Mylan galima gerti ir valgant, ir nevalgus.

Ką daryti pavartojus per didelę Ambrisentan Mylan dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, yra didesnė tikimybė, kad pasireikš šalutinis poveikis, pavyzdžiui: galvos skausmas, išsraudimas, galvos svaigimas, pykinimas arba kraujospūdžio sumažėjimas, dėl kurio gali pasireikšti apsvaigimas.

→ **Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei buvo paskirta**, patarimo kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Ambrisentan Mylan

Pamiršus išgerti Ambrisentan Mylan dozę įprastiniu laiku, reikia paprasčiausiai išgerti tabletę iš karto, kai tik prisimenama, o toliau vartoti vaistą įprastine tvarka.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.**

Nenustokite vartoti Ambrisentan Mylan, jei to nepatarė Jums gydytojas.

Ambrisentan Mylan gydymas reikalingas tam, kad galėtumėte kontroliuoti PAH.

→ **Nenustokite vartoti Ambrisentan Mylan, nepasitarę su gydytoju.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jūs ir Jūsų gydytojas turėsite stebėti, ar nepasireiškia išvardytos būklės:

Alerginės reakcijos

Tai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **mažiau kaip vienam iš 10** žmonių. Galite pastebėti išbėrimą arba niežėjimą (paprastai veido, lūpų, liežuvio ar gerklės), kuris gali pasunkinti kvėpavimą ar rijimą.

Patinimas (edema), ypač kulkšnių ir pėdų

Tai labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **dažniau kaip vienam iš 10** žmonių.

Širdies nepakankamumas

Jis pasireiškia tada, kai širdis nepajėgia išstumti pakankamai kraujo ir dėl to pasireiškia dusulys, didelis nuovargis bei kulkšnių ir pėdų patinimas. Tai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **mažiau kaip vienam iš 10** žmonių.

Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių sumažėjimas)

Tai kraujo sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti nuovargis, silpnumas, nepakankamas oro įkvėpimas ir bendra bloga savijauta. Kartais reikalingas kraujo perpylimas. Tai labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **dažniau kaip vienam iš 10** žmonių.

Hipotenzija (kraujospūdžio sumažėjimas)

Dėl to gali pasireikšti apsvaigimas. Tai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **mažiau kaip vienam iš 10** žmonių.

→ **Iš karto praneškite gydytojui**, jei pasireiškė toks poveikis, ypač jeigu jis pasireiškė staiga išgėrus Ambrisentan Mylan.

Svarbu reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima stebėti, ar nepasireiškia anemija ir ar gerai veikia Jūsų kepenys. **Būtinai perskaitykite informaciją, esančią 2 skyriaus** dalyse „Jums prireiks reguliariai tirti kraują“ ir „Jūsų kepenų veiklos sutrikimo požymiai gali būti tokie“.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti

Labai dažni šalutiniai poveikiai:

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- palpitacijos (dažno ar nereguliaraus širdies plakimo jautimas);
- dusulio pasunkėjimas netrukus po to, kai pradedamas vartoti Ambrisentan Mylan;
- skystos išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas, prienosinių ančių paburkimas ar skausmas;
- blogavimas (pykinimas);
- viduriavimas;
- nuovargio jautimas.

Vartojant derinyje su tadafiliu (kitu vaistu nuo PAH), be to, kas išdėstyta pirmiau:

- išraudimas (paraudusi oda);
- šleikštulys (vėmimas);
- krūtinės skausmas / diskomfortas.

Dažni šalutiniai poveikiai:

- miglotas matymas arba kiti regėjimo sutrikimai;
- apalpimas;
- nenormalūs kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rezultatai;
- skystos išskyros iš nosies;
- vidurių užkietėjimas;
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas);
- krūtinės skausmas arba diskomfortas;
- išraudimas (paraudusi oda);
- šleikštulys (vėmimas);
- silpnumas;
- kraujavimas iš nosies;
- išbėrimas.

Vartojant derinyje su tadafiliu

Be to poveikio, kuris buvo aprašytas pirmiau, išskyrus nenormalius kepenų funkciją rodančius kraujo tyrimo rodmenis:

- skambėjimas ausyse (*tinnitus*) tik vartojant derinyje su kitais vaistais.

Nedažni šalutiniai poveikiai:

- kepenų pažeidimas;
- kepenų uždegimas, sukeltas pačio organizmo imuninės (gynybinės) sistemos (*autoimuninis hepatitis*).

Vartojant derinyje su tadafiliu

- staigus apkurtimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ambrisentan Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ambrisentan Mylan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ambrisentanas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg arba 10 mg.

Pagalbinės medžiagos yra laktozė (žr. 2 skyrių „Ambrisentan Mylan sudėtyje yra laktozės“), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E570), iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis/PEG, talkas (E553b), Alura raudonasis (E129) (žr. 2 skyrių „Ambrisentan Mylan sudėtyje yra Alura raudonojo (E129)“, indigokarminas (E132).

Ambrisentan Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ambrisentan Mylan 5 mg plėvele dengta tabletė (tabletė) yra rausva, apvali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje – „AN“.

Ambrisentan Mylan 10 mg plėvele dengta tabletė (tabletė) yra rausva kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „M“, o kitoje – „AN1“.

Ambrisentan Mylan tiekiamas 5 mg ir 10 mg plėvele dengtų tablečių pakuotėse po 30 tablečių bei kaip dalomosios lizdinės plokštelės po 30 × 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

Prancūzija

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel; + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.