

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg ambrisentāna (*ambrisentanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur aptuveni 26 mg laktozes un 10 mikrogramus alūra sarkanās AC alumīnija lakas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Rozā, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu “M” vienā pusē un “AN” otrā pusē, aptuveni 5,7 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ambrisentan Mylan indicēts pulmonālas arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (*functional class* — FC) pēc PVO klasifikācijas, tostarp lietošanai kombinētā terapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Efektivitāte ir pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze PAH ārstēšanā.

Devas

Ambrisentāna monoterapija

Ambrisentan Mylan jālieto iekšķīgi, sākotnēji pa 5 mg reizi dienā; atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg dienā.

Ambrisentāns kombinācijā ar tadalafile

Lietojot kombinācijā ar tadalafile, Ambrisentan Mylan deva jātitrē līdz 10 mg vienu reizi dienā.

Pētījumā AMBITION pacienti pirmās 8 nedēļas lietoja pa 5 mg ambrisentāna dienā, pēc tam devu palielinot līdz 10 mg atkarībā no panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar tadalafile, pacientiem sākotnēji ordinēja 5 mg ambrisentāna un 20 mg tadalafile. Atkarībā no panesamības tadalafile devu pēc 4 nedēļām palielināja līdz 40 mg, bet ambrisentāna devu pēc 8 nedēļām palielināja līdz 10 mg. Šādu devu sasniedza vairāk nekā 90% pacientu. Atkarībā no panesamības devas var arī samazināt.

Ierobežoti dati liecina, ka pēkšņa ambrisentāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar atsienā veida PAH pasliktināšanos.

Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, un pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašās populācijas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par ambrisentāna lietošanu cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir ierobežota; šai pacientu apakšgrupai terapija jāuzsāk uzmanīgi un jāievēro īpaša piesardzība, ja deva tiek palielināta līdz 10 mg ambrisentāna.

Aknu darbības traucējumi

Ambrisentāna lietošana cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem (ar aknu cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tā kā ambrisentāna galvenie metabolisma ceļi ir glikuronizācija un oksidācija, kam seko izvadīšana ar žulti, paredzams, ka aknu darbības traucējumu gadījumā varētu palielināties ambrisentāna iedarbība (C_{max} un AUC). Tādēļ ambrisentāna lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs augšējās normas robežas ($>3 \times ANR$); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ambrisentāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu par pieejamiem datiem jauniem dzīvniekiem).

Lietošanas veids

Tableti ieteicams norīt veselu, un to var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tableti nav ieteicams dalīt, sasmalcināt vai košļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes, kas nelieto drošu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT)) vērtības ir $>3 \times ANR$ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF) ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ambrisentāns nav pētīts pietiekamam skaitam pacientu, lai noteiktu ieguvuma/riska attiecību PVO I funkcionālās klases PAH gadījumā.

Ambrisentāna efektivitāte monoterapijā pacientiem ar PVO IV funkcionālās klases PAH nav noteikta. Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas ieteicama smagas slimības gadījumā (piemēram, epoprostenols).

Aknu darbība

Aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar PAH. Lietojot ambrisentānu, novēroti ar autoimūno hepatītu saistīti gadījumi, ieskaitot iespējamu jau esoša autoimūna hepatīta paasinājumu, aknu bojājumu un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas varētu būt saistīti ar terapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pirms ambrisentāna lietošanas uzsākšanas jānosaka aknu aminotransferāžu (ALAT un ASAT) līmenis, un ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kam sākotnējā ALAT un/vai ASAT vērtība ir $>3 \times \text{ANR}$ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājumu pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī noteikt ALAT un ASAT līmeni. Ja pacientam rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski nozīmīga ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās vai ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās tiek novērota kopā ar aknu bojājumu pazīmēm vai simptomiem (piemēram, dzelti), ambrisentāna terapija ir jāpārtrauc.

Pacientiem bez aknu bojājumu klīniskiem simptomiem vai dzeltes ambrisentāna terapijas atsākšanu var apsvērt pēc aknu enzīmu līmeņa normalizēšanās. Ieteicama hepatologa konsultācija.

Hemoglobīna koncentrācija

Ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA), tostarp ambrisentāna, lietošanu ir bijusi saistīta hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās. Vairumā gadījumu šo samazināšanos konstatēja pirmo 4 terapijas nedēļu laikā, un pēc tam hemoglobīna līmenis parasti stabilizējās. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējais hemoglobīna koncentrācijas samazinājums (no 0,9 līdz 1,2 g/dl) ilgstošā, atklātā 3. fāzes pivotālo klīnisko pētījumu pagarinājumā saglabājās 4 ambrisentāna terapijas gadus. Pēcregistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama asins šūnu pārliešana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ambrisentāna terapijas uzsākšana nav ieteicama pacientiem ar klīniski nozīmīgu anēmiju. Ambrisentāna terapijas laikā ieteicams noteikt hemoglobīna un/vai hematokrīta līmeni, piemēram, pēc 1 mēneša, 3 mēnešiem un pēc tam periodiski atbilstoši klīniskajai praksei. Ja tiek novērota klīniski nozīmīga hemoglobīna vai hematokrīta līmeņa pazemināšanās un citi cēloņi ir izslēgti, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar talalafilu, anēmijas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 15%) nekā tad, ja ambrisentānu un talalafilu lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 7% un 11%).

Šķidrums aizture

Lietojot ERA, tostarp ambrisentānu, ir novērota perifēriska tūska. Klīniskos pētījumos vairumā gadījumu perifēriskā tūska, lietojot ambrisentānu, bija viegla vai vidēji smaga, lai gan ≥ 65 gadus veciem pacientiem tā var rasties biežāk un būt smagāka. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos, lietojot 10 mg ambrisentāna, par perifērisku tūsku ziņots biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saņemti pēcregistrācijas ziņojumi par šķidrums aizturi dažas nedēļas pēc ambrisentāna terapijas sākuma, un dažos gadījumos bija nepieciešama diurētisku līdzekļu lietošana vai hospitalizācija šķidrums aiztures mazināšanai vai dekompensētas sirds mazspējas ārstēšanai. Ja pacientiem jau ir konstatēts pārmērīgs šķidrums organismā, tas klīniski piemērotā veidā jānovērš pirms ambrisentāna terapijas uzsākšanas.

Ja ambrisentāna terapijas laikā attīstās klīniski nozīmīga šķidrums aizture ar ķermeņa masas palielināšanos vai bez tās, jāveic turpmāka izmeklēšana, lai noteiktu cēloni, piemēram, ambrisentāns vai sirds mazspēja, un jānovērtē iespējamā specifiskas ārstēšanas vai ambrisentāna terapijas pārtraukšanas nepieciešamība. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, perifēriskas tūskas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 45%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafile lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 38% un 28%). Visbiežāk perifēriska tūska radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Terapiju ar Ambrisentan Mylan nedrīkst sākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ja ir šaubas par to, kādu padomu sniegt pacientei par kontracepciju, jāapsver ginekologa konsultācijas nepieciešamība. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Okluzīva plaušu vēnu slimība

Lietojot asinsvadus paplašinošas zāles, piemēram, ERA, pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību, ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH ambrisentāna terapijas laikā rodas akūta plaušu tūska, jāapsver okluzīvas plaušu vēnu slimības izpausmes iespējamība.

Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu pacientiem, kas saņem ambrisentānu, jāveic stingra uzraudzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes satur azokrāsvielu alūra sarkano AC alumīnija laku (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ambrisentāns neinhibē un neinducē I vai II fāzes zāles metabolizējošos enzīmus klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* un *in vivo* veiktos neklīniskos pētījumos, kas liecina par ambrisentāna mazo spēju ietekmēt šādā veidā metabolizēto zāļu profilu.

Ambrisentāna spēja inducēt CYP3A4 aktivitāti tika pētīta veseliem brīvprātīgiem, un rezultāti liecina, ka ambrisentānam nepiemīt inducējoša ietekme uz CYP3A4 izoenzīmu.

Ciklosporīns A

Vienlaicīga ambrisentāna un ciklosporīna A lietošana līdzsvara koncentrācijā 2 reizes pastiprināja ambrisentāna iedarbību veseliem brīvprātīgajiem. Tas, iespējams, skaidrojams ar to, ka ciklosporīns A inhibē transporta sistēmas un metabolizējošos enzīmus, kas iesaistīti ambrisentāna farmakokinētikā. Tādēļ ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja to lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atkārtotas ambrisentāna devas neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A deva nav jāpielāgo.

Rifampicīns

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar rifampicīnu (organiskā anjonu transporta polipeptīda [OATP] inhibitoru, kas ir spēcīgs CYP3A un 2C19 induktors, kā arī P-gp un uridīn-difosfo-glikuronoziltransferāžu [UGT] induktors) pēc sākotnējo devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem īslaicīgi (aptuveni 2 reizes) palielinājās ambrisentāna iedarbība. Taču 8. dienā rifampicīna lietošana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fosfodiesterāzes inhibitori

Ambrisentāna lietošana vienlaicīgi ar fosfodiesterāzes inhibitoru sildenafilu vai tadalafilu (abi ir CYP3A4 substrāti) veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja fosfodiesterāzes inhibitora vai ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cita veida PAH mērķa terapija

Ambrisentāna lietošanas efektivitāte un drošums, lietojot vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdiem un šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem), pacientiem ar PAH kontrolētos klīniskos pētījumos netika specifiski pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pamatojoties uz zināmajiem datiem par biotransformāciju, specifiska šo zāļu mijiedarbība ar šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem vai prostanoīdiem nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Taču specifiski pētījumi par šo aktīvo sastāvdaļu mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams, ievērot piesardzību.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Klīniskā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem 10 mg ambrisentāna lietošana vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā būtiski neietekmēja kombinētā perorālās kontracepcijas līdzekļa komponentu etinilestradiola un noretindrona atsevišķas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz šo farmakokinētikas pētījumu, netiek sagaidīts, ka ambrisentāns varētu būtiski ietekmēt estrogēnu vai progesterogēnu saturošu kontracepcijas līdzekļu iedarbību.

Varfarīns

Ambrisentāns pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem neietekmēja varfarīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku un tā antikoagulanta iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varfarīnam arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ambrisentāna farmakokinētiku. Turklāt, lietojot pacientiem, ambrisentānam nebija vispārējas ietekmes uz varfarīna tipa antikoagulantu nedēļas devu, protrombīna laiku (PT) un starptautisko normalizēto attiecību (INR).

Ketokonazols

Ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) lietošana līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgu ambrisentāna iedarbības pastiprināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ambrisentāna ietekme uz ksenobiotiskām transportvielām

In vitro ambrisentānam klīniskā nozīmīgā koncentrācijā nepiemīt inhibējoša ietekme uz cilvēka transportvielām, to vidū P-glikoproteīnu (Pgp), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP — *breast cancer resistance protein*), vairāku zāļu rezistences proteīnu-2 (MRP2 — *multi-drug resistance related protein 2*), žults sāļu eksporta sūkni (BSEP), organisko anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3) un no nātrija atkarīgo tauroholāta kotransporta polipeptīdu (NTCP — *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentāns ir Pgp mediētas izplūdes substrāts.

In vitro pētījumos ar žurku hepatocītiem arī konstatēts, ka ambrisentāns neinducēja Pgp, BSEP vai MRP2 proteīnu ekspresiju.

Piesātināšanas stadijā ambrisentāna lietošana veseliem brīvprātīgajiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz Pgp substrāta digoksīna vienas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ambrisentāna terapiju nedrīkst sākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu.

Grūtniecība

Ambrisentāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks. Pieredzes ar cilvēkiem nav.

Sievietēm, kas saņem ambrisentānu, jāsniedz informācija par kaitējuma risku auglim un, ja iestājas grūtniecība, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ambrisentāns cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ambrisentāna izdalīšanās ar mātiņas pienu dzīvniekiem nav pētīta. Tādēļ pacientēm, kas lieto ambrisentānu, ir aizliegts barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ar hronisku ERA, tostarp ambrisentāna, lietošanu ir saistīta sēklinieku kanāliņu atrofija dzīvnieku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kaut arī ARIES-E pētījumā netika iegūti skaidri pierādījumi par ambrisentāna ilgstošas iedarbības kaitīgu ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, ilgstoša ambrisentāna lietošana bija saistīta ar spermatoģenēzes marķieru izmaiņām. Tika novērota inhibīva B koncentrācijas samazināšanās plazmā un FSH koncentrācijas palielināšanās plazmā. Ietekme uz vīriešu fertilitāti nav zināma, bet spermatoģenēzes pasliktināšanos izslēgt nav iespējams. Hroniska ambrisentāna lietošana klīniskos pētījumos nebija saistīta ar testosterona līmeņa pārmaiņām plazmā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ambrisentāns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju veikt darbu, kas prasa spriešanas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un ambrisentāna iespējamās blakusparādības (piemēram, hipotensija, reibonis, astēnija, nogurums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pacientam jāzina, kā ambrisentāns varētu viņu ietekmēt.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ambrisentāna monoterapijas un/vai kombinētās terapijas drošums vērtēts klīniskajos pētījumos vairāk nekā 1200 pacientiem ar PAH (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam tālāk norādītas blakusparādības, kas konstatētas 12 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā.

Tālāk sniegta arī informācija, kas iegūta ilgākos, ar placebo nekontrolētos pētījumos (ARIES-E un AMBITION (kombinācija ar talalafilu)). Lietojot ambrisentānu ilgstoši vai kombinācijā ar talalafilu,

nav atklātas iepriekš nezināmas blakusparādības. Veicot ilgāku novērošanu nekontrolētos pētījumos (vidējais novērošanas ilgums 79 nedēļas), drošuma profils bija līdzīgs tam, kādu novēroja īslaicīgos pētījumos. Sniegti arī plānveida farmakovigilances dati.

Perifēriska tūska, šķidrums aizture un galvassāpes (tostarp deguna blakusdobumu iekaisuma izraisītas galvassāpes, migrēna) bija biežākās ambrisentāna lietošanas gadījumā novērotās blakusparādības. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos lielākā deva (10 mg) biežāk izraisīja šīs blakusparādības, un perifēriskā tūska parasti smagāka bija 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību uzskaitījums tabulā

Izmantotas šādas biežuma definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). No devas atkarīgām blakusparādībām norādītais biežums attiecas uz lielāko ambrisentāna devu. Biežuma grupas neatspoguļo citus faktorus, to vidū atšķirīgo pētījuma ilgumu, esošos veselības traucējumus un pacienta raksturojumu pētījuma sākumā. Blakusparādību biežuma grupas, kurās blakusparādības iedalītas, balstoties uz klīniskā pētījumā gūto pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu parastās klīniskās prakses laikā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ambrisentāns (ARIES-C un pēcregistrācijas uzraudzība)	Ambrisentāns (AMBITION un ARIES-E)	Kombinācija ar tadalafilu (AMBITION)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Anēmija (samazināta hemoglobīna koncentrācija, samazināta hematokrīta vērtība)	Bieži ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			
Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, izsitumi, nieze)	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Galvassāpes (arī sinusa galvassāpes, migrēna)	Ļoti bieži ²	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Reibonis	Bieži ³	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Acu bojājumi</i>			
Redzes miglošanās, redzes pasliktināšanās	Nav zināms ⁴	Bieži	Bieži
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Tinnīts	NZ	NZ	Bieži
Pēkšņs kurlums	NZ	NZ	Retāk
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>			
Sirds mazspēja	Bieži ⁵	Bieži	Bieži
Sirdsklauves	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

	Ambrisentāns (ARIES-C un pēcregistrācijas uzraudzība)	Ambrisentāns (AMBITION un ARIES-E)	Kombinācija ar tadalafilu (AMBITION)
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Hipotensija	Bieži ³	Bieži	Bieži
Pietvīkums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Sinkope	Retāk ³	Bieži	Bieži
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			
Deguna asiņošana	Bieži ³	Bieži	Bieži
Elpas trūkums	Bieži ^{3,6}	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Augšējo elpceļu (piemēram, deguna, deguna blakus dobumu) gļotādas tūska, sinusīts, nazofaringīts, rinīts	Bieži ⁷		
Nazofaringīts		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sinusīts, rinīts		Bieži	Bieži
Aizlikts deguns		Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>			
Slikta dūša, vemšana, caureja	Bieži ³		
Slikta dūša		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vemšana		Bieži	Ļoti bieži
Caureja		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Aknu bojājums (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk ^{3, 8}	NZ	NZ
Autoimūns hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk ^{3, 8}	NZ	NZ
Palielināta aknu transamināžu koncentrācija	Bieži ³	NZ	NZ
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Izsitumi	NZ	Bieži ⁹	Bieži ⁹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>			
Perifēriska tūska, šķidrums aizture	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes/diskomforts krūškurvī	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Astēnija	Bieži ³	Bieži	Bieži
Nogurums	Bieži ³	Ļoti bieži	Ļoti bieži

NZ — nav ziņots

¹ Skatīt sadaļu “Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

² Galvas sāpju sastopamība bija lielāka, lietojot 10 mg ambrisentāna.

³ Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā, un sastopamības biežums pamatojas uz placebo kontrolētos klīniskos pētījumos iegūto pieredzi.

⁴ Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā.

- 5 Vairums ziņoto sirds mazspējas gadījumu bija saistīti ar šķidrumsa aizturi. Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā, sastopamības biežums pamatojas uz placebo kontrolētos klīniskos pētījumos iegūto datu statistisku modelēšanu.
- 6 Neilgi pēc ambrisentāna terapijas sākšanas ziņots par neskaidras etioloģijas dispnojas pastiprināšanās gadījumiem.
- 7 Deguna aizlikuma sastopamība ārstēšanas laikā ar ambrisentānu bija atkarīga no devas.
- 8 Ambrisentāna terapijas laikā ziņots par autoimūna hepatīta gadījumiem, ieskaitot autoimūna hepatīta paasinājumus, un par aknu bojājumiem.
- 9 Izsitumi ietver eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus un niezošus izsitumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pazemināts hemoglobīna līmenis

Pēcregistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bijusi nepieciešama asins ķermenīšu pārliešana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pazemināts hemoglobīna līmenis (anēmija) biežāk novērots, lietojot 10 mg ambrisentāna. 12 nedēļas ilgos placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos vidējā hemoglobīna koncentrācija pazeminājās ambrisentāna grupu pacientiem, un tas tika konstatēts jau 4. nedēļā (samazināšanās par 0,83 g/dl); vidējās pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa stabilizējās nākamo 8 nedēļu laikā. Ambrisentāna terapijas grupās kopumā 17 pacientiem (6,5%) hemoglobīna līmenis pazeminājās par $\geq 15\%$ no sākotnējā stāvokļa un bija zem apakšējās normas robežas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par ambrisentāna lietošanu PAH pacientiem dienas devās, kas lielākas par 10 mg. Veseliem brīvprātīgajiem atsevišķas 50 un 100 mg devas (kas 5 līdz 10 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu) bija saistītas ar galvassāpēm, pietvīkumu, reiboni, sliktu dūšu un aizliktu degunu.

Darbības mehānisma dēļ ambrisentāna pārdozēšana potenciāli var izraisīt hipotensiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešama aktīva sirds un asinsvadu sistēmu uzturoša terapija. Specifisks antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihipertensīvi līdzekļi, citi antihipertensīvi līdzekļi, ATĶ kods: C02KX02

Darbības mehānisms

Ambrisentāns ir perorāli aktīvs propionskābes grupas, pret endotelīna A (ET_A) receptoru selektīvs ERA. Endotelīnam ir nozīmīga loma PAH patofizioloģijā.

Ambrisentāns ir spēcīgs (K_i 0,016 nM) un ļoti selektīvs ET_A antagonists (aptuveni 4000 reīzu selektīvāks pret ET_A nekā pret ET_B).

Ambrisentāns bloķē ET_A receptora apakštipu, kas atrodas galvenokārt uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām un sirds miocītiem. Tas novērš endotēlija mediētu otrās signālsistēmas aktivizāciju, kā rezultātā notiek asinsvadu sašaurināšanās un gludās muskulatūras šūnu proliferācija. Paredzams, ka ambrisentāna selektivitāte vairāk pret ET_A nekā ET_B receptoru saglabās ET_B receptora mediētu vazodilatatoru slāpekļa oksīda un prostaciklīna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti divi randomizēti, dubultmaskēti, daudzcentru, placebo kontrolēti 3. fāzes pivotāli pētījumi (ARIES-1 un 2). ARIES-1 pētījumā bija iekļauts 201 pacients, un tajā tika salīdzināti 5 mg un 10 mg ambrisentāna ar placebo. ARIES-2 pētījumā bija iekļauti 192 pacienti, un tajā tika salīdzināti 2,5 mg un 5 mg ambrisentāna ar placebo. Abos pētījumos ambrisentāns tika pievienots pacientu balstterapijai/pamata zālēm, kurā varēja ietilpt digoksīna, antikoagulantu, diurētisko līdzekļu, skābekļa un vazodilatatoru (kalcija kanālu blokatoru, AKE inhibitoru) kombinācija. Iesaistītajiem pacientiem bija IPAH vai ar saistaudu slimību saistīta PAH (PAH-SS). Vairumam pacientu bija PVO II (38,4%) vai III (55,0%) funkcionālajai klasei atbilstoši simptomi. Pacienti ar esošu aknu slimību (cirozi vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aminotransferāžu līmeni) un pacienti, kas lietoja citu mērķētu terapiju PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdus), tika izslēgti. Hemodinamiskos raksturlielumus šajos pētījumos nevērtēja.

3. fāzes pētījumiem definētais primārais mērķa kritērijs bija slodzes tolerances uzlabošanās, ko vērtēja pēc 6 minūšu iešanas testa (6MWD) izmaiņām 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Abos pētījumos, veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, konstatēja nozīmīgu 6MWD uzlabošanos katrai ambrisentāna devai.

Placebo pielāgota vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ARIES-1 un 2 pētījumos bija attiecīgi 30,6 m (95% TI: 2,9–58,3; $p=0,008$) un 59,4 m (95% TI: 29,6–89,3; $p<0,001$) 5 mg grupai. Placebo pielāgotā vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā 10 mg grupas pacientiem ARIES-1 pētījumā bija 51,4 m (95% TI: 26,6–76,2; $p<0,001$).

Tika veikta iepriekš noteikta kombinēta 3. fāzes pētījumu (ARIES-C) analīze. Placebo pielāgotā 6MWD vidējā uzlabošanās bija 44,6 m (95% TI: 24,3–64,9; $p<0,001$) 5 mg devai un 52,5 m (95% TI: 28,8–76,2; $p<0,001$) 10 mg devai.

ARIES-2 pētījumā ambrisentāns (kombinētas devas grupā) nozīmīgi aizkavēja laiku līdz PAH klīniskam pasliktinājumam, salīdzinot ar placebo ($p<0,001$), riska attiecība liecināja par 80% lielu samazinājumu (95% TI: 47–92%). Vērtētie raksturlielumi bija šādi: nāve, plaušu transplantācija, hospitalizācija PAH dēļ, priekškambaru septostomija, citu PAH terapijas līdzekļu pievienošana un agrīnas izstāšanās kritēriji. Kombinētas devas grupai novēroja statistiski nozīmīgu SF-36 veselības anketas fiziskās funkcionēšanas skalas vērtējuma palielināšanos ($3,41 \pm 6,96$), salīdzinot ar placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Ārstēšana ar ambrisentānu radīja statistiski nozīmīgu Borga disпноjas indeksa (BDI) uzlabošanos 12. nedēļā (placebo pielāgots BDI $-1,1$ (95% TI: no $-1,8$ līdz $-0,4$; $p=0,019$; kombinētas devas grupa)).

Ilgtermiņa dati

ARIES-1 un 2 iesaistītie pacienti bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā ARIES-E ($n=383$). Vidējā kombinētā iedarbība bija aptuveni 145 \pm 80 nedēļas, un maksimālā iedarbība bija aptuveni 295 nedēļas. Galvenie primārie mērķa kritēriji bija ar ilgstošu ambrisentāna iedarbību saistīto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe, tostarp seruma LFT. Ar lietošanas drošumu saistītas atrades, kas novērotas ilgstošas ambrisentāna terapijas laikā šajā pētījumā, kopumā atbilda tām, kas novērotas 12 nedēļu ilgajos placebo kontrolētajos pētījumos.

Novērotā izdzīvotība pacientiem, kuri saņēma ambrisentānu (kombinētās ambrisentāna devas grupa), pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 93%, 85% un 79%.

Atklātā pētījumā (AMB222) ambrisentāns tika pētīts 36 pacientiem, lai novērtētu palielinātas seruma aminotransferāžu koncentrācijas sastopamību pacientiem, kas iepriekš pārtraukuši citu ERA terapiju aminotransferāžu noviržu dēļ. Vidēji 53 nedēļas ilga ārstēšanas perioda laikā ar ambrisentānu nevienam no iesaistītajiem pacientiem nebija apstiprināts ALAT līmenis serumā $>3 \times \text{ANR}$, kā dēļ pilnībā būtu jāpārtrauc terapija. Piecdesmit procentiem pacientu šai laikā deva tika palielināta no 5 mg līdz 10 mg.

Seruma transamināžu novirzes $>3 \times \text{ANR}$ kumulatīvā sastopamība visos 2. un 3. fāzes pētījumos (arī atbilstošos atklātos pagarinājumos) bija 17 no 483 pacientiem vidēji 79,5 nedēļu ilgās iedarbības laikā. Tie ir 2,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem ambrisentāna iedarbības. ARIES-E atklātā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā seruma aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās $>3 \times \text{NAR}$ 2 gadu risks ar ambrisentānu ārstētiem pacientiem bija 3,9%.

Cita klīniska informācija

2. fāzes pētījumā (AMB220) pēc 12 nedēļām pacientiem ar PAH novēroja hemodinamisko raksturlielumu uzlabošanu ($n=29$). Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, palielinājās vidējais sirds indekss, samazinājās vidējais spiediens pulmonālajā artērijā un vidējā plaušu asinsvadu pretestība.

Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kas ilga 12 nedēļas, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens pētījuma beigās vidēji pazeminājās par attiecīgi 3 mmHg un 4,2 mmHg, salīdzinot ar sākumstāvokli. Vidējais sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminājums ilgtermiņa atklātā ARIES-E pētījumā saglabājās 4 ambrisentāna terapijas gadus.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna vai sildenafilā farmakokinētiku, un kombinācijas panesamība bija laba. Pacientu skaits, kas vienlaicīgi saņēma ambrisentānu un sildenafilu ARIES-E un AMB222 pētījumos, bija attiecīgi 22 (5,7%) un 17 pacienti (47%). Attiecībā uz šiem pacientiem nekonstatēja nekādus ar zāļu drošumu saistītus papildu aspektus.

Klīniskā efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tadalafile

Veikts daudzcentru, dubultmaskēts, ar aktīvu vielu salīdzinošs, gadījumus vērtējošs 3. fāzes galarezultātu pētījums (AMB112565/AMBITION), lai sākotnējas ambrisentāna un tadalafile kombinācijas efektivitāti salīdzinātu ar ambrisentāna vai tadalafile monoterapijas efektivitāti 500 iepriekš neārstētiem pacientiem ar PAH, kas bija randomizēti attiecībā 2:1:1. Nevienam pacientam nesaņēma tikai placebo. Primārā analīze bija kombinētās terapijas grupu salīdzinājums ar apvienotiem monoterapijas grupu datiem. Kombinētās terapijas grupu papildus salīdzināja arī ar katru no monoterapijas grupām. Pamatojoties uz pētnieka kritērijiem, netika iekļauti pacienti ar izteiktu anēmiju, šķidruma aizturi vai retām tīklenes slimībām. Netika iekļauti arī pacienti, kuriem sākotnēji konstatētā ALAT un ASAT vērtība $>2 \times$ pārsniedza ANR.

Sākotnēji 96% pacientu iepriekš nebija saņēmuši nekādu specifisku terapiju PAH ārstēšanai, un mediānais laiks no diagnozes noteikšanas līdz iekļaušanai pētījumā bija 22 dienas. Sākotnēji pacienti lietoja ambrisentānu 5 mg devā un tadalafile 20 mg devā, bet 4. nedēļā tadalafile devu palielināja līdz 40 mg un 8. nedēļā ambrisentāna devu palielināja līdz 10 mg, ja vien nebija ar panesamību saistītu problēmu. Dubultmaskētas kombinētās terapijas mediānais ilgums bija vairāk nekā 1,5 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam klīniskās neveiksmes gadījumam, ko definēja kā:

- nāves iestāšanos vai
- hospitalizāciju PAH saasinājuma dēļ,
- slimības progresēšanu;
- neapmierinošu klīnisko atbildes reakciju ilgtermiņā.

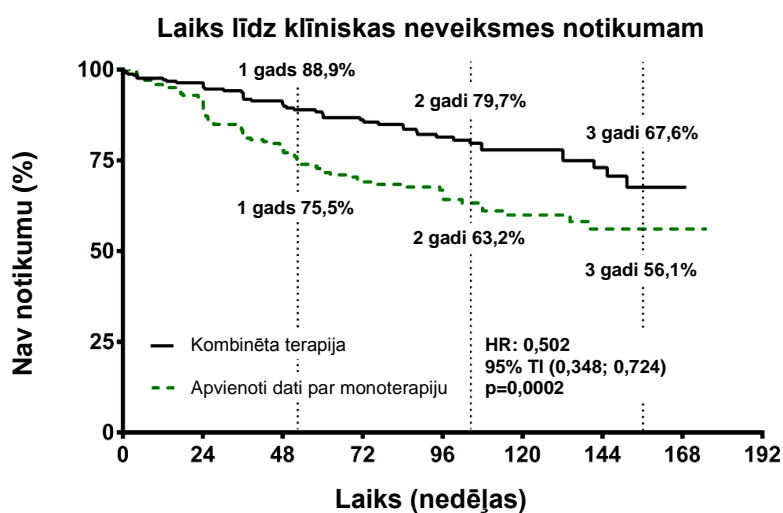
Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (SN 15; diapazons 18–75 gadi). Pacienti pētījuma sākumā atbilda II (31%) vai III (69%) PVO FC. Biežākā etioloģija pētījuma populācijā bija idiopātiska vai

pārmantojama PAH (56%), kam sekoja saistaudu bojājumu izraisīta PAH (37%), ar zālēm un toksīniem saistīta PAH (3%), koriģēta vienkārša iedzimta sirds slimība (2%) un HIV (2%). Pacientiem ar II vai III PVO FC vidējā 6MWD vērtība pētījuma sākumā bija 353 metri.

Galarezultāta mērķa kritēriji

Ārstēšanā izmantojot kombinēto terapiju, risks attiecībā uz kombinēto klīniskās neveiksmes mērķa kritēriju līdz pēdējai novērtējuma vizītei samazinājās par 50% (risika attiecība [hazard ratio, HR] 0,502; 95% TI: 0,348–0,724; p=0,0002), salīdzinot ar apvienoto monoterapijas grupu [1. attēls un 1. tabula]. Ārstēšanas iedarbību noteica par 63% mazāks hospitalizācijas gadījumu skaits kombinētās terapijas grupā, un šī iedarbība bija agrīna un noturīga. Kombinētās terapijas efektivitāte, vērtējot primāro mērķa kritēriju, saglabājās arī tad, ja to salīdzināja ar katru monoterapijas grupu, kā arī dažādās pacientu apakšgrupās atkarībā no vecuma, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona un etioloģijas (iPAH/hPAH un PAH-CTD). Iedarbība bija nozīmīga gan FC II, gan FC III pacientiem.

1. attēls



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Kombinācija:	253	229	186	145	106	71	36	4
Apvienoti dati par monoterapiju:	247	209	155	108	77	49	25	5

1. tabula.

	Ambrisentāns + tadalafils (N=253)	Monoterapija, apvienoti dati (N=247)	Ambrisentāna monoterapija (N=126)	Tadalafila monoterapija (N=121)
Laiks līdz pirmajam klīniskas neveiksmes notikumam (apstiprināts)				
Klīniska neveiksme, skaits (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riska attiecība (95% TI)		0,502 (0,348/0,724)	0,477 (0,314/0,723)	0,528 (0,338/0,827)
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	0,0004	0,0045
Komponents kā pirmais klīniskas neveiksmes notikums (apstiprināts)				
Nāve (jebkāds cēlonis)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizācija PAH saasinājuma dēļ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Slimības progresēšana	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Neapmierinoša klīniskā atbildes reakcija ilgtermiņā	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Laiks līdz pirmajai hospitalizācijai PAH saasinājuma dēļ (apstiprināts)				
Pirmā hospitalizācija, skaits (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riska attiecība (95% TI)		0,372	0,323	0,442
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundārie mērķa kritēriji

Tika vērtēti sekundārie mērķa kritēriji:

2. tabula.

Sekundārie mērķa kritēriji (izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai)	Ambrisentāns + tadalafils	Monoterapija, apvienoti dati	Starpība un ticamības intervāls	p vērtība
NT-proBNP (% samazinājums)	-67,2	-50,4	% starpība -33,8; 95% TI: -44,8; -20,7	p<0,0001
Pētāmās personas, kam 24. nedēļā bija apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (%)	39	29	Izredžu attiecība 1,56; 95% TI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (metri, izmaiņu mediāna)	49,0	23,8	22,75 m; 95% TI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopātiska pulmonāla fibroze

Tika veikts pētījums, kurā piedalījās 492 pacienti (ambrisentāna grupā N=329, placebo grupā N=163) ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF), 11% šo pacientu bija sekundāra pulmonāla hipertensija (3. grupa pēc PVO klasifikācijas) (ARTEMIS-IPF pētījums). Bet šo pētījumu pārtrauca priekšlaikus, kad noskaidrojās, ka nav iespējams sasniegt primāro efektivitātes galaiznākumu. Ambrisentāna grupā

novēroja deviņdesmit (27%) IPF progresēšanas gadījumus (tostarp hospitalizācijas gadījumus elpošanas traucējumu dēļ) vai nāves gadījumus, salīdzinot ar 28 gadījumiem (17%) placebo grupā. Tādēļ ambrisentāns ir kontrindicēts IPF slimniekiem ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Cilvēkiem ambrisentāns uzsūcas strauji. Pēc perorālas lietošanas ambrisentāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) parasti tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundas pēc devas lietošanas gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. C_{max} un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) terapeitisko devu diapazonā palielinās proporcionāli devai. Līdzsvara stāvoklis parasti tiek sasniegts pēc 4 dienas ilgas atkārtotas lietošanas.

Uztura ietekmes pētījums, lietojot ambrisentānu veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā un kopā ar augsta tauku satura maltīti, liecināja, ka C_{max} samazinās par 12%, bet AUC nemainās. Šī maksimālās koncentrācijas samazināšanās nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Izkliede

Ambrisentāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. *In vitro* ambrisentāna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām bija vidēji 98,8% un neatkarīgs no koncentrācijas 0,2–20 mikrogrami/ml robežās.

Ambrisentāns primāri saistās ar albumīnu (96,5%) un mazākā mērā ar alfa₁ skābo glikoproteīnu.

Ambrisentāna izkļiede sarkanajās asinīs šūnās ir neliela, vidējā attiecība starp asinīm un plazmu attiecīgi vīriešiem un sievietēm ir 0,57 un 0,61.

Biotransformācija

Ambrisentāns ir ne-sulfonamīda (propionskābes) ERA.

Ambrisentāna glikuronizāciju veic vairāki UGT izoenzīmi (UGT1A9S, UGT2B7S un UGT1A3S), veidojot ambrisentāna glikuronīdu (13%). Ambrisentāns tiek pakļauts arī oksidatīvam metabolismam, ko veic galvenokārt CYP3A4 un mazākā mērā CYP3A5 un CYP2C19, veidojot 4-hidroksimetilambrisentānu (21%), kas tiek tālāk glikuronizēts par 4-hidroksimetilambrisentāna glikuronīdu (5%). 4-hidroksimetilambrisentāna saistīšanās afinitāte ar cilvēka endotēlija receptoru ir 65 reizes mazāka nekā ambrisentānam. Tādēļ nav paredzams, ka plazmā konstatētajā koncentrācijā (aptuveni 4%, salīdzinot ar ambrisentāna pamatsavienojumu) 4-hidroksimetilambrisentāns veicinātu ambrisentāna farmakoloģisko aktivitāti.

In vitro dati liecina, ka ambrisentāns 300 μM koncentrācijā mazāk nekā par 50% inhibēja UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (līdz 30%) vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (līdz 25%). *In vitro* ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav inhibējošas iedarbības uz cilvēka transportvielām, to vidū Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un NTCP. Ambrisentāns arī neinducē MRP2, Pgp vai BSEP proteīnu ekspresiju žurku hepatocītos. Vērtējot kopā, *in vitro* dati liecina, ka ambrisentāns klīniski nozīmīgā koncentrācijā (C_{max} plazmā līdz 3,2 μM) nevarētu ietekmēt UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, vai transportu ar BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 vai NTCP starpniecību.

20 veseliem brīvprātīgajiem tika vērtēta ambrisentāna (10 mg reizi dienā) līdzsvara koncentrācijas ietekme uz vienreizējas varfarīna devas (25 mg) farmakokinētiku un farmakodinamiku, nosakot pēc PT un INR. Ambrisentānam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz varfarīna farmakokinētiku vai

farmakodinamiku. Līdzīgi lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu neietekmēja arī ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

7 dienas ilgas sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) lietošanas ietekmi uz ambrisentāna vienreizējas devas farmakokinētiku un 7 dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg reizi dienā) ietekmi uz vienreizējas sildenafilā devas farmakokinētiku pētīja 19 veselīgiem brīvprātīgajiem. Izņemot sildenafilā C_{max} palielināšanos par 13% pēc lietošanas vienlaicīgi ar ambrisentānu, citas sildenafilā, N-dezmetilsildenafilā un ambrisentāna farmakokinētisko raksturlielumu pārmaiņas nenovēroja. Nelielo sildenafilā C_{max} koncentrācijas palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme, ko rada ambrisentāna lietošana līdzsvara apstākļos (10 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas tadalafile devas farmakokinētiku, un ietekme, ko rada tadalafile lietošana līdzsvara apstākļos (40 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas ambrisentāna devas farmakokinētiku, tika pētīta 23 veselīgiem brīvprātīgajiem. Ambrisentāns neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tadalafile farmakokinētiku. Līdzīgi arī tadalafile vienlaicīga lietošana neietekmēja ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ketokonazola devu (400 mg reizi dienā) lietošanas ietekmi uz vienreizējas ambrisentāna 10 mg devas farmakokinētiku pētīja 16 veselīgiem brīvprātīgajiem. Ambrisentāna ietekme, nosakot pēc $AUC_{(0-inf)}$ un C_{max} , palielinājās attiecīgi par 35% un 20%. Šī iedarbības atšķirība nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot vienlaicīgi ar ketokonazolu.

Atkārtotu ciklosporīna A devu (100–150 mg divas reizes dienā) ietekme uz ambrisentāna (5 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos, kā arī atkārtotu ambrisentāna devu (5 mg vienu reizi dienā) ietekme uz ciklosporīna A (100–150 mg divas reizes dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos tika pētīta veselīgiem brīvprātīgajiem. Atkārtotu ciklosporīna A devu klātbūtnē ambrisentāna C_{max} un $AUC_{(0-t)}$ palielinājās (attiecīgi par 48% un 121%). Ņemot vērā šīs izmaiņas, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Taču atkārtotas ambrisentāna devas klīniski nozīmīgā veidā neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A devas pielāgošana nav nepieciešama.

Akūtas un atkārtotas rifampicīna lietošanas (pa 600 mg vienreiz dienā) ietekmi uz ambrisentāna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos (lietojot pa 10 mg vienreiz dienā) pētīja veselīgiem brīvprātīgajiem. Pēc sākotnējo rifampicīna devu lietošanas novēroja īslaicīgu ambrisentāna $AUC_{(0-t)}$ palielināšanos (attiecīgi 121% un 116% pēc pirmās un otrās rifampicīna devas), iespējams, rifampicīna mediētas OATP inhibīcijas dēļ. Tomēr pēc vairāku rifampicīnu devu lietošanas klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību 8. dienā nenovēroja. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ambrisentāna devu (10 mg) lietošanas ietekme uz vienreizējas digoksīna devas farmakokinētiku tika pētīta 15 veselīgiem brīvprātīgajiem. Vairākas ambrisentāna devas izraisīja nelielu digoksīna $AUC_{0-pēdējā}$ un minimālās koncentrācijas palielināšanos, un digoksīna C_{max} koncentrācijas palielināšanos par 29%. Digoksīna iedarbības pastiprināšanās, ko novēroja, lietojot vairākas ambrisentāna devas, netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un digoksīna devas pielāgošana nebija nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

12 dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg vienu reizi dienā) ietekme uz perorālā kontracepcijas līdzekļa, kurā ietilpst etinilestradiols (35 µg) un noretindrons (1 mg), atsevišķas devas farmakokinētiku tika pētīta veselīgiem brīvprātīgajiem. C_{max} un $AUC_{(0-∞)}$ rādītāji bija nedaudz samazināti etinilestradiolam (attiecīgi 8% un 4%) un nedaudz palielināti noretindronam (attiecīgi 13% un 14%). Šīs etinilestradiola un noretindrona koncentrāciju izmaiņas bija nelielas, un nav ticams, ka tās varētu būt klīniski nozīmīgas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ambrisentāns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar žulti pēc metabolizēšanās aknās un/vai ārpus tām. Aptuveni 22% lietotās devas tiek konstatēti urīnā pēc perorālas lietošanas, 3,3% ir neizmainīts ambrisentāns. Plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkiem ir robežās no 13,6 līdz 16,5 stundām.

Īpašās populācijas

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar PAH, dzimums vai vecums ambrisentāna farmakokinētiku būtiski neietekmēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ambrisentāns netiek pakļauts nozīmīgam metabolismam nierēs vai nieru klīrensam (izvadīšanai caur nierēm). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir statistiski ticams kovariants, kas ietekmē ambrisentāna perorālo klīrensu. Perorālā klīrensa samazināšanās apjoms pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir vidējs (20–40%), un tādēļ tam nav klīniskas nozīmes. Tomēr attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ambrisentāna metabolisma galvenie ceļi ir glikuronizācija un oksidācija ar sekojošu elimināciju ar žulti, un tādēļ paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu palielināt ambrisentāna iedarbību (C_{max} un AUC). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka perorālais klīrenss samazinās kā bilirubīna līmeņa palielināšanās funkcija. Tomēr bilirubīna ietekmes apjoms ir mērens (salīdzinot ar parastu pacientu, kam bilirubīna līmenis ir 0,6 mg/dl, pacientam ar paaugstinātu bilirubīna līmeni 4,5 mg/dl būtu par aptuveni 30% mazāks ambrisentāna perorālais klīrenss). Ambrisentāna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (ar cirozi vai bez tās) nav pēfīta. Tādēļ ambrisentāna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu transamināžu līmeni ($>3 \times ANR$) nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grupas primārās farmakoloģiskās ietekmes dēļ liela vienreizēja ambrisentāna deva (t.i., pārdozēšana) var pazemināt arteriālo asinsspiedienu un izraisīt hipotensiju un ar vazodilatāciju saistītus simptomus.

Nav pierādīts, ka ambrisentāns būtu žultsskābju transporta inhibitors vai radītu pārliecinošu toksisku ietekmi uz aknām.

Grauzējiem novērots deguna dobuma epitēlija iekaisums un pārmaiņas pēc ilgstošas lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas ir zemāka par cilvēkiem sasniegto terapeitisko līmeni. Suņiem novēroja nelielas iekaisuma reakcijas pēc ilgstošas ambrisentāna lielu devu lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas vairāk nekā 20 reizes pārsniedz pacientiem novēroto.

Ar ambrisentānu ārstēto žurku deguna dobumos pie ekspozīcijas, kas 3 reizes pārsniedz klīnisko AUC, novērota deguna kaula etmoidālo gliemežnīcu hiperplāzija. Ar ambrisentānu ārstētām pelēm vai suņiem deguna kaula hiperplāzija nav novērota. Balstoties uz pieredzi, kas iegūta ar citiem savienojumiem, žurkām deguna gliemežnīcu kaula hiperplāzija tiek uzskatīta par reakciju pret deguna iekaisumu.

Pārbaudot augstās koncentrācijās zīdītāju šūnās *in vitro*, ambrisentāns bija klastogēnisks. Ar baktērijām vai divos *in vivo* veiktos pētījumos ar grauzējiem, nekonstatēja mutagēniskas vai genotoksiskas ambrisentāna ietekmes pierādījumus.

2 gadus ilgos perorālos pētījumos ar žurkām un pelēm nebija nekādu kancerogēnas iedarbības pierādījumu. Tikai lietojot lielāko devu, žurku tēviņiem nedaudz biežāk bija krūts dziedera

fibroadenoma — labdabīgs audzējs. Ambrisentāna sistēmiskā iedarbība (balstoties uz līdzsvara stāvokļa AUC) žurku tēviņiem, lietojot šo devu, bija 6 reizes lielāka nekā sistēmiskā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot klīnisko devu 10 mg dienā.

Perorālu atkārtotu devu toksicitātes un auglības pētījumos žurku un peļu tēviņiem bez drošuma robežas novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju, kas dažkārt bija saistīta ar aspermiju. Vērtētajos zāļu nelietošanas periodos sēklinieku pārmaiņas pilnībā neizzuda. Tomēr līdz 39 nedēļām ilgos pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas, kas 35 reizes pārsniedz cilvēkam novēroto, nosakot pēc AUC, sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja. Žurku tēviņiem ambrisentāns nevienā no pārbaudītajām devām (līdz 300 mg/kg dienā) neietekmēja spermatozoīdu kustīgumu. Tika novērots neliels (< 10%) morfoloģiski normālo spermatozoīdu īpatsvara samazinājums, ievadot devu 300 mg/kg dienā, bet tas netika novērots pie devas 100 mg/kg dienā (klīniskā iedarbība > 9 reizes pārsniedz iedarbību, ko izraisa deva 10 mg/kg/dienā). Ambrisentāna ietekme uz vīriešu auglību nav zināma.

Pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks žurkām un trušiem. Lietojot jebkuru pārbaudīto devu, konstatētas apakšžokļa, mēles un/vai aukslēju anomālijas. Turklāt pētījumā ar žurkām biežāk konstatēti kambaru starpsienas defekti, ķermeņa asinsvadu defekti, vairogdziedzera un aizkrūts dziedzera patoloģijas, pamatnes sfenoīdā kaula pārkaulošanās un nabas artērija, kas atrodas urīnpūšļa kreisajā, bet ne labajā pusē. Teratogenitāte ir iespējama ERA grupas ietekme.

Ambrisentāna lietošana žurku māītēm no vēlīna grūsnības laika līdz laktācijas periodam ar 3 reizes lielāku AUC nekā maksimālajā cilvēkam ieteicamā devā izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātītes uzvedību, samazinātu mazuļu dzīvildzi un pēcnācēju vairošanās spējas pavājināšanos (ar maziem sēkliniekiem autopsijā).

Lietojot ambrisentānu perorāli vienu reizi dienā postnatālajā periodā no 7. dienas līdz 26., 36. vai 62. dienai jaunām žurkām, samazinājās smadzeņu masa (no -3% līdz -8%) bez morfoloģiskām vai neiroloģiskām uzvedības izmaiņām, pēc tam, kad novēroja elpošanas trokšņus, apnoju un hipoksiju. Šāda iedarbība radās, lietojot devas, kuru iedarbība aptuveni 1,8–7 reizes pārsniedz pediatriko devu iedarbību cilvēkiem, lietojot 10 mg devu (vecumā no 9 līdz 15 gadiem), pamatojoties uz AUC. Šīs atrades klīniskā nozīme pediatrikajā populācijā nav pilnībā skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E570)

Apvalks

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks (E553b)

Alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129)

Indigo karmīna alumīnija laka (E132).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH blisteri.

Iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm un dozējamu vienību blisteri, kas satur 30 × 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg ambrisentāna (*ambrisentanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur aptuveni 52 mg laktozes un 20 mikrogramus alūra sarkanās AC alumīnija lakas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Rozā, kapsulas formas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu “M” vienā pusē un “AN1” otrā pusē, aptuveni 9,9 mm gara un 4,8 mm plata.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ambrisentan Mylan indicēts pulmonālas arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (*functional class* — FC) pēc PVO klasifikācijas, tostarp lietošanai kombinētā terapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Efektivitāte ir pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze PAH ārstēšanā.

Devas

Ambrisentāna monoterapija

Ambrisentan Mylan jālieto iekšķīgi, sākotnēji pa 5 mg reizi dienā; atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg dienā.

Ambrisentāns kombinācijā ar tadalafile

Lietojot kombinācijā ar tadalafile, Ambrisentan Mylan deva jātitrē līdz 10 mg vienu reizi dienā.

Pētījumā AMBITION pacienti pirmās 8 nedēļas lietoja pa 5 mg ambrisentāna dienā, pēc tam devu palielinot līdz 10 mg atkarībā no panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar tadalafile, pacientiem sākotnēji ordinēja 5 mg ambrisentāna un 20 mg tadalafile. Atkarībā no panesamības tadalafile devu pēc 4 nedēļām palielināja līdz 40 mg, bet ambrisentāna devu pēc 8 nedēļām palielināja līdz 10 mg. Šādu devu sasniedza vairāk nekā 90% pacientu. Atkarībā no panesamības devas var arī samazināt.

Ierobežoti dati liecina, ka pēkšņa ambrisentāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar atsienas veida PAH pasliktināšanos.

Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, un pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašās populācijas

Vecāka gadagājuma cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par ambrisentāna lietošanu cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) ir ierobežota; šai pacientu apakšgrupai terapija jāuzsāk uzmanīgi un jāievēro īpaša piesardzība, ja deva tiek palielināta līdz 10 mg ambrisentāna.

Aknu darbības traucējumi

Ambrisentāna lietošana cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem (ar aknu cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tā kā ambrisentāna galvenie metabolisma ceļi ir glikuronizācija un oksidācija, kam seko izvadīšana ar žulti, paredzams, ka aknu darbības traucējumu gadījumā varētu palielināties ambrisentāna iedarbība (C_{max} un AUC). Tādēļ ambrisentāna lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs augšējās normas robežas ($>3 \times ANR$); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ambrisentāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu par pieejamiem datiem jauniem dzīvniekiem).

Lietošanas veids

Tableti ieteicams norīt veselu, un to var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tableti nav ieteicams dalīt, sasmalcināt vai košļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes, kas nelieto drošu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT)) vērtības ir $>3 \times ANR$ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF) ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ambrisentāns nav pētīts pietiekamam skaitam pacientu, lai noteiktu ieguvuma/riska attiecību PVO I funkcionālās klases PAH gadījumā.

Ambrisentāna efektivitāte monoterapijā pacientiem ar PVO IV funkcionālās klases PAH nav noteikta. Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas ieteicama smagas slimības gadījumā (piemēram, epoprostenols).

Aknu darbība

Aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar PAH. Lietojot ambrisentānu, novēroti ar autoimūno hepatītu saistīti gadījumi, ieskaitot iespējamu jau esoša autoimūna hepatīta paasinājumu, aknu bojājumu un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas varētu būt saistīti ar terapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pirms ambrisentāna lietošanas uzsākšanas jānosaka aknu aminotransferāžu (ALAT un ASAT) līmenis, un ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kam sākotnējā ALAT un/vai ASAT vērtība ir $>3 \times \text{ANR}$ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājumu pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī noteikt ALAT un ASAT līmeni. Ja pacientam rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski nozīmīga ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās vai ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās tiek novērota kopā ar aknu bojājumu pazīmēm vai simptomiem (piemēram, dzelti), ambrisentāna terapija ir jāpārtrauc.

Pacientiem bez aknu bojājumu klīniskiem simptomiem vai dzeltes ambrisentāna terapijas atsākšanu var apsvērt pēc aknu enzīmu līmeņa normalizēšanās. Ieteicama hepatologa konsultācija.

Hemoglobīna koncentrācija

Ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA), tostarp ambrisentāna, lietošanu ir bijusi saistīta hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās. Vairumā gadījumu šo samazināšanos konstatēja pirmo 4 terapijas nedēļu laikā, un pēc tam hemoglobīna līmenis parasti stabilizējās. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējais hemoglobīna koncentrācijas samazinājums (no 0,9 līdz 1,2 g/dl) ilgstošā, atklātā 3. fāzes pivotālo klīnisko pētījumu pagarinājumā saglabājās 4 ambrisentāna terapijas gadus. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama asins šūnu pārliešana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ambrisentāna terapijas uzsākšana nav ieteicama pacientiem ar klīniski nozīmīgu anēmiju. Ambrisentāna terapijas laikā ieteicams noteikt hemoglobīna un/vai hematokrīta līmeni, piemēram, pēc 1 mēneša, 3 mēnešiem un pēc tam periodiski atbilstoši klīniskajai praksei. Ja tiek novērota klīniski nozīmīga hemoglobīna vai hematokrīta līmeņa pazemināšanās un citi cēloņi ir izslēgti, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafilu, anēmijas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 15%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafilu lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 7% un 11%).

Šķidruma aizture

Lietojot ERA, tostarp ambrisentānu, ir novērota perifēriska tūska. Klīniskos pētījumos vairumā gadījumu perifēriskā tūska, lietojot ambrisentānu, bija viegla vai vidēji smaga, lai gan ≥ 65 gadus veciem pacientiem tā var rasties biežāk un būt smagāka. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos, lietojot 10 mg ambrisentāna, par perifērisku tūsku ziņots biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par šķidruma aizturi dažas nedēļas pēc ambrisentāna terapijas sākuma, un dažos gadījumos bija nepieciešama diurētisku līdzekļu lietošana vai hospitalizācija šķidruma aiztures mazināšanai vai dekompensētas sirds mazspējas ārstēšanai. Ja pacientiem jau ir konstatēts pārmērīgs šķidruma daudzums organismā, tas klīniski piemērotā veidā jānovērš pirms ambrisentāna terapijas uzsākšanas.

Ja ambrisentāna terapijas laikā attīstās klīniski nozīmīga šķidrums aizture ar ķermeņa masas palielināšanos vai bez tās, jāveic turpmāka izmeklēšana, lai noteiktu cēloni, piemēram, ambrisentāns vai sirds mazspēja, un jānovērtē iespējamā specifiskas ārstēšanas vai ambrisentāna terapijas pārtraukšanas nepieciešamība. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, perifēriskas tūskas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 45%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafile lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 38% un 28%). Visbiežāk perifēriska tūska radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Terapiju ar Ambrisentan Mylan nedrīkst sākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ja ir šaubas par to, kādu padomu sniegt pacientei par kontracepciju, jāapsver ginekologa konsultācijas nepieciešamība. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Okluzīva plaušu vēnu slimība

Lietojot asinsvadus paplašinošas zāles, piemēram, ERA, pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību, ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH ambrisentāna terapijas laikā rodas akūta plaušu tūska, jāapsver okluzīvas plaušu vēnu slimības izpausmes iespējamība.

Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu pacientiem, kas saņem ambrisentānu, jāveic stingra uzraudzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes satur azokrāsvielu alūra sarkano AC alumīnija laku (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ambrisentāns neinhibē un neinducē I vai II fāzes zāles metabolizējošos enzīmus klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* un *in vivo* veiktos neklīniskos pētījumos, kas liecina par ambrisentāna mazo spēju ietekmēt šādā veidā metabolizēto zāļu profilu.

Ambrisentāna spēja inducēt CYP3A4 aktivitāti tika pētīta veselīgiem brīvprātīgiem, un rezultāti liecina, ka ambrisentānam nepiemīt inducējoša ietekme uz CYP3A4 izoenzīmu.

Ciklosporīns A

Vienlaicīga ambrisentāna un ciklosporīna A lietošana līdzsvara koncentrācijā 2 reizes pastiprināja ambrisentāna iedarbību veselīgiem brīvprātīgajiem. Tas, iespējams, skaidrojams ar to, ka ciklosporīns A inhibē transporta sistēmas un metabolizējošos enzīmus, kas iesaistīti ambrisentāna farmakokinētikā. Tādēļ ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja to lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atkārtotas ambrisentāna devas neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A deva nav jāpielāgo.

Rifampicīns

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar rifampicīnu (organiskā anjonu transporta polipeptīda [OATP] inhibitoru, kas ir spēcīgs CYP3A un 2C19 induktors, kā arī P-gp un uridīn-difosfo-glikuronoziltransferāžu [UGT] induktors) pēc sākotnējo devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem īslaicīgi (aptuveni 2 reizes) palielinājās ambrisentāna iedarbība. Taču 8. dienā rifampicīna lietošana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fosfodiesterāzes inhibitori

Ambrisentāna lietošana vienlaicīgi ar fosfodiesterāzes inhibitoru sildenafilu vai tadalafilu (abi ir CYP3A4 substrāti) veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja fosfodiesterāzes inhibitora vai ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cita veida PAH mērķa terapija

Ambrisentāna lietošanas efektivitāte un drošums, lietojot vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdiem un šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem), pacientiem ar PAH kontrolētos klīniskos pētījumos netika specifiski pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pamatojoties uz zināmajiem datiem par biotransformāciju, specifiska šo zāļu mijiedarbība ar šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem vai prostanoīdiem nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Taču specifiski pētījumi par šo aktīvo sastāvdaļu mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams, ievērot piesardzību.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Klīniskā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem 10 mg ambrisentāna lietošana vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā būtiski neietekmēja kombinētā perorālās kontracepcijas līdzekļa komponentu etinilestradiola un noretindrona atsevišķas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz šo farmakokinētikas pētījumu, netiek sagaidīts, ka ambrisentāns varētu būtiski ietekmēt estrogēnu vai progestagēnu saturošu kontracepcijas līdzekļu iedarbību.

Varfarīns

Ambrisentāns pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem neietekmēja varfarīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku un tā antikoagulanta iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varfarīnam arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ambrisentāna farmakokinētiku. Turklāt, lietojot pacientiem, ambrisentānam nebija vispārējas ietekmes uz varfarīna tipa antikoagulantu nedēļas devu, protrombīna laiku (PT) un starptautisko normalizēto attiecību (INR).

Ketokonazols

Ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) lietošana līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgu ambrisentāna iedarbības pastiprināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ambrisentāna ietekme uz ksenobiotiskām transportvielām

In vitro ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nepiemīt inhibējoša ietekme uz cilvēka transportvielām, to vidū P-glikoproteīnu (Pgp), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP — *breast cancer resistance protein*), vairāku zāļu rezistences proteīnu-2 (MRP2 — *multi-drug resistance related protein 2*), žults sāļu eksporta sūkni (BSEP), organisko anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3) un no nātrija atkarīgo tauroholāta kotransporta polipeptīdu (NTCP — *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentāns ir Pgp mediētas izplūdes substrāts.

In vitro pētījumos ar žurku hepatocītiem arī konstatēts, ka ambrisentāns neinducēja Pgp, BSEP vai MRP2 proteīnu ekspresiju.

Piesātināšanas stadijā ambrisentāna lietošana veseliem brīvprātīgajiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz Pgp substrāta digoksīna vienas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ambrisentāna terapiju nedrīkst sākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu.

Grūtniecība

Ambrisentāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks. Pieredzes ar cilvēkiem nav.

Sievietēm, kas saņem ambrisentānu, jāsniedz informācija par kaitējuma risku auglim un, ja iestājas grūtniecība, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ambrisentāns cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ambrisentāna izdalīšanās ar mātiņas pienu dzīvniekiem nav pētīta. Tādēļ pacientēm, kas lieto ambrisentānu, ir aizliegts barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ar hronisku ERA, tostarp ambrisentāna, lietošanu ir saistīta sēklinieku kanāliņu atrofija dzīvnieku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kaut arī ARIES-E pētījumā netika iegūti skaidri pierādījumi par ambrisentāna ilgstošas iedarbības kaitīgu ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, ilgstoša ambrisentāna lietošana bija saistīta ar spermatoģenēzes marķieru izmaiņām. Tika novērota inhibīva B koncentrācijas samazināšanās plazmā un FSH koncentrācijas palielināšanās plazmā. Ietekme uz vīriešu fertilitāti nav zināma, bet spermatoģenēzes pasliktināšanos izslēgt nav iespējams. Hroniska ambrisentāna lietošana klīniskos pētījumos nebija saistīta ar testosterona līmeņa pārmaiņām plazmā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ambrisentāns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju veikt darbu, kas prasa spriešanas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un ambrisentāna iespējamās blakusparādības (piemēram, hipotensija, reibonis, astēnija, nogurums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pacientam jāzina, kā ambrisentāns varētu viņu ietekmēt.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ambrisentāna monoterapijas un/vai kombinētās terapijas drošums vērtēts klīniskajos pētījumos vairāk nekā 1200 pacientiem ar PAH (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam tālāk norādītas blakusparādības, kas konstatētas 12 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā.

Tālāk sniegta arī informācija, kas iegūta ilgākos, ar placebo nekontrolētos pētījumos (ARIES-E un AMBITION (kombinācija ar talalafilu)). Lietojot ambrisentānu ilgstoši vai kombinācijā ar talalafilu,

nav atklātas iepriekš nezināmas blakusparādības. Veicot ilgāku novērošanu nekontrolētos pētījumos (vidējais novērošanas ilgums 79 nedēļas), drošuma profils bija līdzīgs tam, kādu novēroja īslaicīgos pētījumos. Sniegti arī plānveida farmakovigilances dati.

Perifēriska tūska, šķidrums aizture un galvassāpes (tostarp deguna blakusdobumu iekaisuma izraisītas galvassāpes, migrēna) bija biežākās ambrisentāna lietošanas gadījumā novērotās blakusparādības. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos lielākā deva (10 mg) biežāk izraisīja šīs blakusparādības, un perifēriskā tūska parasti smagāka bija 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību uzskaitījums tabulā

Izmantotas šādas biežuma definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). No devas atkarīgām blakusparādībām norādītais biežums attiecas uz lielāko ambrisentāna devu. Biežuma grupas neatspoguļo citus faktorus, to vidū atšķirīgo pētījuma ilgumu, esošos veselības traucējumus un pacienta raksturojumu pētījuma sākumā. Blakusparādību biežuma grupas, kurās blakusparādības iedalītas, balstoties uz klīniskā pētījumā gūto pieredzi, var neatspoguļot blakusparādību biežumu parastās klīniskās prakses laikā. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ambrisentāns (ARIES-C un pēcregistrācijas uzraudzība)	Ambrisentāns (AMBITION un ARIES-E)	Kombinācija ar tadalafilu (AMBITION)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>			
Anēmija (samazināta hemoglobīna koncentrācija, samazināta hematokrīta vērtība)	Bieži ¹	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			
Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, izsitumi, nieze)	Retāk	Bieži	Bieži
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>			
Galvassāpes (arī sinusa galvassāpes, migrēna)	Ļoti bieži ²	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Reibonis	Bieži ³	Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Acu bojājumi</i>			
Redzes miglošanās, redzes pasliktināšanās	Nav zināms ⁴	Bieži	Bieži
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>			
Tinnīts	NZ	NZ	Bieži
Pēkšņš kurlums	NZ	NZ	Retāk
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>			
Sirds mazspēja	Bieži ⁵	Bieži	Bieži
Sirdsklauves	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži

	Ambrisentāns (ARIES-C un pēcregistrācijas uzraudzība)	Ambrisentāns (AMBITION un ARIES-E)	Kombinācija ar tadalofilu (AMBITION)
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>			
Hipotensija	Bieži ³	Bieži	Bieži
Pietvīkums	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Sinkope	Retāk ³	Bieži	Bieži
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			
Deguna asiņošana	Bieži ³	Bieži	Bieži
Elpas trūkums	Bieži ^{3,6}	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Augšējo elpceļu (piemēram, deguna, deguna blakus dobumu) gļotādas tūska, sinusīts, nazofaringīts, rinīts	Bieži ⁷		
Nazofaringīts		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sinusīts, rinīts		Bieži	Bieži
Aizlikts deguns		Ļoti bieži	Ļoti bieži
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>			
Slikta dūša, vemšana, caureja	Bieži ³		
Slikta dūša		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vemšana		Bieži	Ļoti bieži
Caureja		Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Bieži	Bieži	Bieži
Aizcietējums	Bieži	Bieži	Bieži
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			
Aknu bojājums (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk ^{3, 8}	NZ	NZ
Autoimūns hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk ^{3, 8}	NZ	NZ
Palielināta aknu transamināžu koncentrācija	Bieži ³	NZ	NZ
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>			
Izsitumi	NZ	Bieži ⁹	Bieži ⁹
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>			
Perifēriska tūska, šķidrums aizture	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes/diskomforts krūškurvī	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
Astēnija	Bieži ³	Bieži	Bieži
Nogurums	Bieži ³	Ļoti bieži	Ļoti bieži

NZ — nav ziņots

¹ Skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību apraksts".

² Galvas sāpju sastopamība bija lielāka, lietojot 10 mg ambrisentāna.

³ Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā, un sastopamības biežums pamatojas uz placebo kontrolētos klīniskos pētījumos iegūto pieredzi.

⁴ Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā.

- 5 Vairums ziņoto sirds mazspējas gadījumu bija saistīti ar šķidrumsa aizturi. Dati iegūti plānveida farmakovigilances uzraudzībā, sastopamības biežums pamatojas uz placebo kontrolētos klīniskos pētījumos iegūto datu statistisku modelēšanu.
- 6 Neilgi pēc ambrisentāna terapijas sākšanas ziņots par neskaidras etioloģijas dispnojas pastiprināšanās gadījumiem.
- 7 Deguna aizlikuma sastopamība ārstēšanas laikā ar ambrisentānu bija atkarīga no devas.
- 8 Ambrisentāna terapijas laikā ziņots par autoimūna hepatīta gadījumiem, ieskaitot autoimūna hepatīta paasinājumus, un par aknu bojājumiem.
- 9 Izsitumi ietver eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus un niezošus izsitumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pazemināts hemoglobīna līmenis

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bijusi nepieciešama asins ķermenīšu pārliešana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pazemināts hemoglobīna līmenis (anēmija) biežāk novērots, lietojot 10 mg ambrisentāna. 12 nedēļas ilgos placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos vidējā hemoglobīna koncentrācija pazeminājās ambrisentāna grupu pacientiem, un tas tika konstatēts jau 4. nedēļā (samazināšanās par 0,83 g/dl); vidējās pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa stabilizējās nākamā 8 nedēļu laikā. Ambrisentāna terapijas grupās kopumā 17 pacientiem (6,5%) hemoglobīna līmenis pazeminājās par $\geq 15\%$ no sākotnējā stāvokļa un bija zem apakšējās normas robežas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par ambrisentāna lietošanu PAH pacientiem dienas devās, kas lielākas par 10 mg. Veseliem brīvprātīgajiem atsevišķas 50 un 100 mg devas (kas 5 līdz 10 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu) bija saistītas ar galvassāpēm, pietvīkumu, reiboni, sliktu dūšu un aizliktu degunu.

Darbības mehānisma dēļ ambrisentāna pārdozēšana potenciāli var izraisīt hipotensiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešama aktīva sirds un asinsvadu sistēmu uzturoša terapija. Specifisks antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihipertensīvi līdzekļi, citi antihipertensīvi līdzekļi, ATĶ kods: C02KX02

Darbības mehānisms

Ambrisentāns ir perorāli aktīvs propionskābes grupas, pret endotelīna A (ET_A) receptoru selektīvs ERA. Endotelīnam ir nozīmīga loma PAH patofizioloģijā.

Ambrisentāns ir spēcīgs (K_i 0,016 nM) un ļoti selektīvs ET_A antagonists (aptuveni 4000 reīzu selektīvāks pret ET_A nekā pret ET_B).

Ambrisentāns bloķē ET_A receptora apakštipu, kas atrodas galvenokārt uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām un sirds miocītiem. Tas novērš endotēlija mediētu otrās signālsistēmas aktivizāciju, kā rezultātā notiek asinsvadu sašaurināšanās un gludās muskulatūras šūnu proliferācija. Paredzams, ka ambrisentāna selektivitāte vairāk pret ET_A nekā ET_B receptoru saglabās ET_B receptora mediētu vazodilatatoru slāpekļa oksīda un prostaciklīna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti divi randomizēti, dubultmaskēti, daudzcentru, placebo kontrolēti 3. fāzes pivotāli pētījumi (ARIES-1 un 2). ARIES-1 pētījumā bija iekļauts 201 pacients, un tajā tika salīdzināti 5 mg un 10 mg ambrisentāna ar placebo. ARIES-2 pētījumā bija iekļauti 192 pacienti, un tajā tika salīdzināti 2,5 mg un 5 mg ambrisentāna ar placebo. Abos pētījumos ambrisentāns tika pievienots pacientu balstterapijai/pamata zālēm, kurā varēja ietilpt digoksīna, antikoagulantu, diurētisko līdzekļu, skābekļa un vazodilatatoru (kalcija kanālu blokatoru, AKE inhibitoru) kombinācija. Iesaistītajiem pacientiem bija IPAH vai ar saistaudu slimību saistīta PAH (PAH-SS). Vairumam pacientu bija PVO II (38,4%) vai III (55,0%) funkcionālajai klasei atbilstoši simptomi. Pacienti ar esošu aknu slimību (cirozi vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aminotransferāžu līmeni) un pacienti, kas lietoja citu mērķētu terapiju PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdus), tika izslēgti. Hemodinamiskos raksturlielumus šajos pētījumos nevērtēja.

3. fāzes pētījumiem definētais primārais mērķa kritērijs bija slodzes tolerances uzlabošanās, ko vērtēja pēc 6 minūšu iešanas testa (6MWD) izmaiņām 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Abos pētījumos, veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, konstatēja nozīmīgu 6MWD uzlabošanos katrai ambrisentāna devai.

Placebo pielāgota vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ARIES-1 un 2 pētījumos bija attiecīgi 30,6 m (95% TI: 2,9–58,3; $p=0,008$) un 59,4 m (95% TI: 29,6–89,3; $p<0,001$) 5 mg grupai. Placebo pielāgotā vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā 10 mg grupas pacientiem ARIES-1 pētījumā bija 51,4 m (95% TI: 26,6–76,2; $p<0,001$).

Tika veikta iepriekš noteikta kombinēta 3. fāzes pētījumu (ARIES-C) analīze. Placebo pielāgotā 6MWD vidējā uzlabošanās bija 44,6 m (95% TI: 24,3–64,9; $p<0,001$) 5 mg devai un 52,5 m (95% TI: 28,8–76,2; $p<0,001$) 10 mg devai.

ARIES-2 pētījumā ambrisentāns (kombinētas devas grupā) nozīmīgi aizkavēja laiku līdz PAH klīniskam pasliktinājumam, salīdzinot ar placebo ($p<0,001$), riska attiecība liecināja par 80% lielu samazinājumu (95% TI: 47–92%). Vērtētie raksturlielumi bija šādi: nāve, plaušu transplantācija, hospitalizācija PAH dēļ, priekškambaru septostomija, citu PAH terapijas līdzekļu pievienošana un agrīnas izstāšanās kritēriji. Kombinētas devas grupai novēroja statistiski nozīmīgu SF-36 veselības anketas fiziskās funkcionēšanas skalas vērtējuma palielināšanos ($3,41 \pm 6,96$), salīdzinot ar placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Ārstēšana ar ambrisentānu radīja statistiski nozīmīgu Borga dispnojas indeksa (BDI) uzlabošanos 12. nedēļā (placebo pielāgots BDI $-1,1$ (95% TI: no $-1,8$ līdz $-0,4$; $p=0,019$; kombinētas devas grupa)).

Ilgtermiņa dati

ARIES-1 un 2 iesaistītie pacienti bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā ARIES-E ($n=383$). Vidējā kombinētā iedarbība bija aptuveni 145 \pm 80 nedēļas, un maksimālā iedarbība bija aptuveni 295 nedēļas. Galvenie primārie mērķa kritēriji bija ar ilgstošu ambrisentāna iedarbību saistīto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe, tostarp seruma LFT. Ar lietošanas drošumu saistītas atrades, kas novērotas ilgstošas ambrisentāna terapijas laikā šajā pētījumā, kopumā atbilda tām, kas novērotas 12 nedēļu ilgajos placebo kontrolētajos pētījumos.

Novērotā izdzīvotība pacientiem, kuri saņēma ambrisentānu (kombinētās ambrisentāna devas grupa), pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 93%, 85% un 79%.

Atklātā pētījumā (AMB222) ambrisentāns tika pētīts 36 pacientiem, lai novērtētu palielinātas seruma aminotransferāžu koncentrācijas sastopamību pacientiem, kas iepriekš pārtraukuši citu ERA terapiju aminotransferāžu noviržu dēļ. Vidēji 53 nedēļas ilga ārstēšanas perioda laikā ar ambrisentānu nevienam no iesaistītajiem pacientiem nebija apstiprināts ALAT līmenis serumā $>3 \times \text{ANR}$, kā dēļ pilnībā būtu jāpārtrauc terapija. Piecdesmit procentiem pacientu šai laikā deva tika palielināta no 5 mg līdz 10 mg.

Seruma transamināžu novirzes $>3 \times \text{ANR}$ kumulatīvā sastopamība visos 2. un 3. fāzes pētījumos (arī atbilstošos atklātos pagarinājumos) bija 17 no 483 pacientiem vidēji 79,5 nedēļu ilgās iedarbības laikā. Tie ir 2,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem ambrisentāna iedarbības. ARIES-E atklātā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā seruma aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās $>3 \times \text{NAR}$ 2 gadu risks ar ambrisentānu ārstētiem pacientiem bija 3,9%.

Cita klīniska informācija

2. fāzes pētījumā (AMB220) pēc 12 nedēļām pacientiem ar PAH novēroja hemodinamisko raksturlielumu uzlabošanos ($n=29$). Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, palielinājās vidējais sirds indekss, samazinājās vidējais spiediens pulmonālajā artērijā un vidējā plaušu asinsvadu pretestība.

Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kas ilga 12 nedēļas, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens pētījuma beigās vidēji pazeminājās par attiecīgi 3 mmHg un 4,2 mmHg, salīdzinot ar sākumstāvokli. Vidējais sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminājums ilgtermiņa atklātā ARIES-E pētījumā saglabājās 4 ambrisentāna terapijas gadus.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna vai sildenafilā farmakokinētiku, un kombinācijas panesamība bija laba. Pacientu skaits, kas vienlaicīgi saņēma ambrisentānu un sildenafilu ARIES-E un AMB222 pētījumos, bija attiecīgi 22 (5,7%) un 17 pacienti (47%). Attiecībā uz šiem pacientiem nekonstatēja nekādus ar zāļu drošumu saistītus papildu aspektus.

Klīniskā efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tadalafile

Veikts daudzcentru, dubultmaskēts, ar aktīvu vielu salīdzinošs, gadījumus vērtējošs 3. fāzes galarezultātu pētījums (AMB112565/AMBITION), lai sākotnējas ambrisentāna un tadalafile kombinācijas efektivitāti salīdzinātu ar ambrisentāna vai tadalafile monoterapijas efektivitāti 500 iepriekš neārstētiem pacientiem ar PAH, kas bija randomizēti attiecībā 2:1:1. Nevienam pacientam nesaņēma tikai placebo. Primārā analīze bija kombinētās terapijas grupu salīdzinājums ar apvienotiem monoterapijas grupu datiem. Kombinētās terapijas grupu papildus salīdzināja arī ar katru no monoterapijas grupām. Pamatojoties uz pētnieka kritērijiem, netika iekļauti pacienti ar izteiktu anēmiju, šķidruma aizturi vai retām tīklenes slimībām. Netika iekļauti arī pacienti, kuriem sākotnēji konstatētā ALAT un ASAT vērtība $>2 \times$ pārsniedza ANR.

Sākotnēji 96% pacientu iepriekš nebija saņēmuši nekādu specifisku terapiju PAH ārstēšanai, un mediānais laiks no diagnozes noteikšanas līdz iekļaušanai pētījumā bija 22 dienas. Sākotnēji pacienti lietoja ambrisentānu 5 mg devā un tadalafile 20 mg devā, bet 4. nedēļā tadalafile devu palielināja līdz 40 mg un 8. nedēļā ambrisentāna devu palielināja līdz 10 mg, ja vien nebija ar panesamību saistītu problēmu. Dubultmaskētas kombinētās terapijas mediānais ilgums bija vairāk nekā 1,5 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam klīniskās neveiksmes gadījumam, ko definēja kā:

- nāves iestāšanos vai
- hospitalizāciju PAH saasinājuma dēļ,
- slimības progresēšanu;
- neapmierinošu klīnisko atbildes reakciju ilgtermiņā.

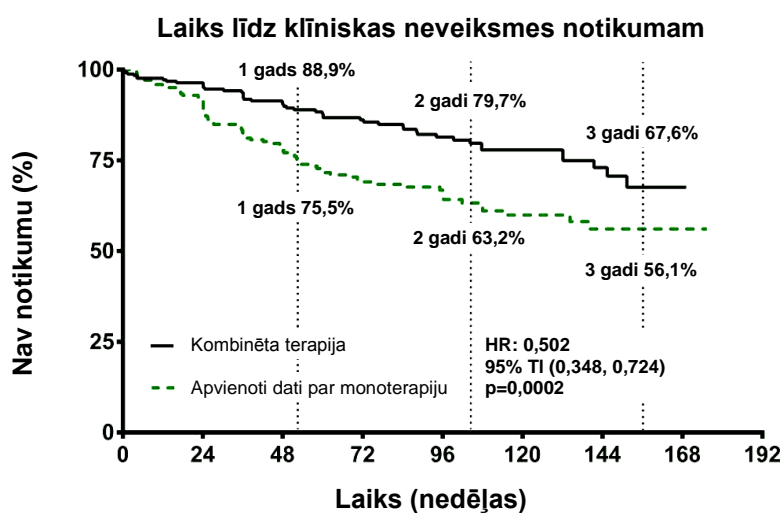
Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (SN 15; diapazons 18–75 gadi). Pacienti pētījuma sākumā atbilda II (31%) vai III (69%) PVO FC. Biežākā etioloģija pētījuma populācijā bija idiopātiska vai

pārmantojama PAH (56%), kam sekoja saistaudu bojājumu izraisīta PAH (37%), ar zālēm un toksīniem saistīta PAH (3%), koriģēta vienkārša iedzimta sirds slimība (2%) un HIV (2%). Pacientiem ar II vai III PVO FC vidējā 6MWD vērtība pētījuma sākumā bija 353 metri.

Galarezultāta mērķa kritēriji

Ārstēšanā izmantojot kombinēto terapiju, risks attiecībā uz kombinēto klīniskās neveiksmes mērķa kritēriju līdz pēdējai novērtējuma vizītei samazinājās par 50% (risks attiecība [hazard ratio, HR] 0,502; 95% TI: 0,348–0,724; p=0,0002), salīdzinot ar apvienoto monoterapijas grupu [1. attēls un 1. tabula]. Ārstēšanas iedarbību noteica par 63% mazāks hospitalizācijas gadījumu skaits kombinētās terapijas grupā, un šī iedarbība bija agrīna un noturīga. Kombinētās terapijas efektivitāte, vērtējot primāro mērķa kritēriju, saglabājās arī tad, ja to salīdzināja ar katru monoterapijas grupu, kā arī dažādās pacientu apakšgrupās atkarībā no vecuma, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona un etioloģijas (iPAH/hPAH un PAH-CTD). Iedarbība bija nozīmīga gan FC II, gan FC III pacientiem.

1. attēls



Riskam pakļauto pacientu skaits:

Kombinācija:	253	229	186	145	106	71	36	4
Apvienoti dati par monoterapiju:	247	209	155	108	77	49	25	5

1. tabula.

	Ambrisentāns + tadalafils (N=253)	Monoterapija, apvienoti dati (N=247)	Ambrisentāna monoterapija (N=126)	Tadalafila monoterapija (N=121)
Laiks līdz pirmajam klīniskas neveiksmes notikumam (apstiprināts)				
Klīniska neveiksme, skaits (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riska attiecība (95% TI)		0,502 (0,348/0,724)	0,477 (0,314/0,723)	0,528 (0,338/0,827)
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	0,0004	0,0045
Komponents kā pirmais klīniskas neveiksmes notikums (apstiprināts)				
Nāve (jebkāds cēlonis)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizācija PAH saasinājuma dēļ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Slimības progresēšana	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Neapmierinoša klīniskā atbildes reakcija ilgtermiņā	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Laiks līdz pirmajai hospitalizācijai PAH saasinājuma dēļ (apstiprināts)				
Pirmā hospitalizācija, skaits (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riska attiecība (95% TI)		0,372	0,323	0,442
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundārie mērķa kritēriji

Tika vērtēti sekundārie mērķa kritēriji:

2. tabula.

Sekundārie mērķa kritēriji (izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai)	Ambrisentāns + tadalafils	Monoterapija, apvienoti dati	Starpība un ticamības intervāls	p vērtība
NT-proBNP (% samazinājums)	-67,2	-50,4	% starpība -33,8; 95% TI: -44,8; -20,7	p<0,0001
Pētāmās personas, kam 24. nedēļā bija apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (%)	39	29	Izredžu attiecība 1,56; 95% TI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (metri, izmaiņu mediāna)	49,0	23,8	22,75 m; 95% TI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopātiska pulmonāla fibroze

Tika veikts pētījums, kurā piedalījās 492 pacienti (ambrisentāna grupā N=329, placebo grupā N=163) ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF), 11% šo pacientu bija sekundāra pulmonāla hipertensija (3. grupa pēc PVO klasifikācijas) (ARTEMIS-IPF pētījums). Bet šo pētījumu pārtrauca priekšlaikus, kad noskaidrojās, ka nav iespējams sasniegt primāro efektivitātes galaiznākumu. Ambrisentāna grupā

novēroja deviņdesmit (27%) IPF progresēšanas gadījumus (tostarp hospitalizācijas gadījumus elpošanas traucējumu dēļ) vai nāves gadījumus, salīdzinot ar 28 gadījumiem (17%) placebo grupā. Tādēļ ambrisentāns ir kontrindicēts IPF slimniekiem ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Cilvēkiem ambrisentāns uzsūcas strauji. Pēc perorālas lietošanas ambrisentāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) parasti tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundas pēc devas lietošanas gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. C_{max} un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) terapeitisko devu diapazonā palielinās proporcionāli devai. Līdzsvara stāvoklis parasti tiek sasniegts pēc 4 dienas ilgas atkārtotas lietošanas.

Uztura ietekmes pētījums, lietojot ambrisentānu veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā un kopā ar augsta tauku satura maltīti, liecināja, ka C_{max} samazinās par 12%, bet AUC nemainās. Šī maksimālās koncentrācijas samazināšanās nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Izkliede

Ambrisentāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. *In vitro* ambrisentāna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām bija vidēji 98,8% un neatkarīgs no koncentrācijas 0,2–20 mikrogrami/ml robežās.

Ambrisentāns primāri saistās ar albumīnu (96,5%) un mazākā mērā ar alfa₁ skābo glikoproteīnu.

Ambrisentāna izkļiede sarkanajās asinīs šūnās ir neliela, vidējā attiecība starp asinīm un plazmu attiecīgi vīriešiem un sievietēm ir 0,57 un 0,61.

Biotransformācija

Ambrisentāns ir ne-sulfonamīda (propionskābes) ERA.

Ambrisentāna glikuronizāciju veic vairāki UGT izoenzīmi (UGT1A9S, UGT2B7S un UGT1A3S), veidojot ambrisentāna glikuronīdu (13%). Ambrisentāns tiek pakļauts arī oksidatīvam metabolismam, ko veic galvenokārt CYP3A4 un mazākā mērā CYP3A5 un CYP2C19, veidojot 4-hidroksimetilambrisentānu (21%), kas tiek tālāk glikuronizēts par 4-hidroksimetilambrisentāna glikuronīdu (5%). 4-hidroksimetilambrisentāna saistīšanās afinitāte ar cilvēka endotēlija receptoru ir 65 reizes mazāka nekā ambrisentānam. Tādēļ nav paredzams, ka plazmā konstatētajā koncentrācijā (aptuveni 4%, salīdzinot ar ambrisentāna pamatsavienojumu) 4-hidroksimetilambrisentāns veicinātu ambrisentāna farmakoloģisko aktivitāti.

In vitro dati liecina, ka ambrisentāns 300 μM koncentrācijā mazāk nekā par 50% inhibēja UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (līdz 30%) vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (līdz 25%). *In vitro* ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav inhibējošas iedarbības uz cilvēka transportvielām, to vidū Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un NTCP. Ambrisentāns arī neinducē MRP2, Pgp vai BSEP proteīnu ekspresiju žurku hepatocītos. Vērtējot kopā, *in vitro* dati liecina, ka ambrisentāns klīniski nozīmīgā koncentrācijā (C_{max} plazmā līdz 3,2 μM) nevarētu ietekmēt UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, vai transportu ar BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 vai NTCP starpniecību.

20 veseliem brīvprātīgajiem tika vērtēta ambrisentāna (10 mg reizi dienā) līdzsvara koncentrācijas ietekme uz vienreizējas varfarīna devas (25 mg) farmakokinētiku un farmakodinamiku, nosakot pēc PT un INR. Ambrisentānam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz varfarīna farmakokinētiku vai

farmakodinamiku. Līdzīgi lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu neietekmēja arī ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

7 dienas ilgas sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) lietošanas ietekmi uz ambrisentāna vienreizējas devas farmakokinētiku un 7 dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg reizi dienā) ietekmi uz vienreizējas sildenafilā devas farmakokinētiku pētīja 19 veseliem brīvprātīgajiem. Izņemot sildenafilā C_{max} palielināšanos par 13% pēc lietošanas vienlaicīgi ar ambrisentānu, citas sildenafilā, N-dezmetilsildenafilā un ambrisentāna farmakokinētisko raksturlielumu pārmaiņas nenovēroja. Nelielo sildenafilā C_{max} koncentrācijas palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme, ko rada ambrisentāna lietošana līdzsvara apstākļos (10 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas tadalafile devas farmakokinētiku, un ietekme, ko rada tadalafile lietošana līdzsvara apstākļos (40 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas ambrisentāna devas farmakokinētiku, tika pētīta 23 veseliem brīvprātīgajiem. Ambrisentāns neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tadalafile farmakokinētiku. Līdzīgi arī tadalafile vienlaicīga lietošana neietekmēja ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ketokonazola devu (400 mg reizi dienā) lietošanas ietekmi uz vienreizējas ambrisentāna 10 mg devas farmakokinētiku pētīja 16 veseliem brīvprātīgajiem. Ambrisentāna ietekme, nosakot pēc $AUC_{(0-inf)}$ un C_{max} , palielinājās attiecīgi par 35% un 20%. Šī iedarbības atšķirība nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot vienlaicīgi ar ketokonazolu.

Atkārtotu ciklosporīna A devu (100–150 mg divas reizes dienā) ietekme uz ambrisentāna (5 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos, kā arī atkārtotu ambrisentāna devu (5 mg vienu reizi dienā) ietekme uz ciklosporīna A (100–150 mg divas reizes dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem. Atkārtotu ciklosporīna A devu klātbūtnē ambrisentāna C_{max} un $AUC_{(0-t)}$ palielinājās (attiecīgi par 48% un 121%). Ņemot vērā šīs izmaiņas, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Taču atkārtotas ambrisentāna devas klīniski nozīmīgā veidā neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A devas pielāgošana nav nepieciešama.

Akūtas un atkārtotas rifampicīna lietošanas (pa 600 mg vienreiz dienā) ietekmi uz ambrisentāna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos (lietojot pa 10 mg vienreiz dienā) pētīja veseliem brīvprātīgajiem. Pēc sākotnējo rifampicīna devu lietošanas novēroja īslaicīgu ambrisentāna $AUC_{(0-t)}$ palielināšanos (attiecīgi 121% un 116% pēc pirmās un otrās rifampicīna devas), iespējams, rifampicīna mediētas OATP inhibīcijas dēļ. Tomēr pēc vairāku rifampicīnu devu lietošanas klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību 8. dienā nenovēroja. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ambrisentāna devu (10 mg) lietošanas ietekme uz vienreizējas digoksīna devas farmakokinētiku tika pētīta 15 veseliem brīvprātīgajiem. Vairākas ambrisentāna devas izraisīja nelielu digoksīna $AUC_{0-pēdējā}$ un minimālās koncentrācijas palielināšanos, un digoksīna C_{max} koncentrācijas palielināšanos par 29%. Digoksīna iedarbības pastiprināšanās, ko novēroja, lietojot vairākas ambrisentāna devas, netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un digoksīna devas pielāgošana nebija nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

12 dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg vienu reizi dienā) ietekme uz perorālā kontracepcijas līdzekļa, kurā ietilpst etinilestradiols (35 µg) un noretindrons (1 mg), atsevišķas devas farmakokinētiku tika pētīta veselām brīvprātīgajām. C_{max} un $AUC_{(0-∞)}$ rādītāji bija nedaudz samazināti etinilestradiolam (attiecīgi 8% un 4%) un nedaudz palielināti noretindronam (attiecīgi 13% un 14%). Šīs etinilestradiola un noretindrona koncentrāciju izmaiņas bija nelielas, un nav ticams, ka tās varētu būt klīniski nozīmīgas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ambrisentāns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar žulti pēc metabolizēšanās aknās un/vai ārpus tām. Aptuveni 22% lietotās devas tiek konstatēti urīnā pēc perorālas lietošanas, 3,3% ir neizmainīts ambrisentāns. Plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkiem ir robežās no 13,6 līdz 16,5 stundām.

Īpašās populācijas

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar PAH, dzimums vai vecums ambrisentāna farmakokinētiku būtiski neietekmēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ambrisentāns netiek pakļauts nozīmīgam metabolismam nierēs vai nieru klīrensam (izvadīšanai caur nierēm). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir statistiski ticams kovariants, kas ietekmē ambrisentāna perorālo klīrensu. Perorālā klīrensa samazināšanās apjoms pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir vidējs (20–40%), un tādēļ tam nav klīniskas nozīmes. Tomēr attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ambrisentāna metabolisma galvenie ceļi ir glikuronizācija un oksidācija ar sekojošu elimināciju ar žulti, un tādēļ paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu palielināt ambrisentāna iedarbību (C_{max} un AUC). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka perorālais klīrenss samazinās kā bilirubīna līmeņa palielināšanās funkcija. Tomēr bilirubīna ietekmes apjoms ir mērens (salīdzinot ar parastu pacientu, kam bilirubīna līmenis ir 0,6 mg/dl, pacientam ar paaugstinātu bilirubīna līmeni 4,5 mg/dl būtu par aptuveni 30% mazāks ambrisentāna perorālais klīrenss). Ambrisentāna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (ar cirozi vai bez tās) nav pēfīta. Tādēļ ambrisentāna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu transamināžu līmeni ($>3 \times ANR$) nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grupas primārās farmakoloģiskās ietekmes dēļ liela vienreizēja ambrisentāna deva (t.i., pārdozēšana) var pazemināt arteriālo asinsspiedienu un izraisīt hipotensiju un ar vazodilatāciju saistītus simptomus.

Nav pierādīts, ka ambrisentāns būtu žultsskābju transporta inhibitors vai radītu pārliecinošu toksisku ietekmi uz aknām.

Grauzējiem novērots deguna dobuma epitēlija iekaisums un pārmaiņas pēc ilgstošas lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas ir zemāka par cilvēkiem sasniegto terapeitisko līmeni. Suņiem novēroja nelielas iekaisuma reakcijas pēc ilgstošas ambrisentāna lielu devu lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas vairāk nekā 20 reizes pārsniedz pacientiem novēroto.

Ar ambrisentānu ārstēto žurku deguna dobumos pie ekspozīcijas, kas 3 reizes pārsniedz klīnisko AUC, novērota deguna kaula etmoidālo gliemežnīcu hiperplāzija. Ar ambrisentānu ārstētām pelēm vai suņiem deguna kaula hiperplāzija nav novērota. Balstoties uz pieredzi, kas iegūta ar citiem savienojumiem, žurkām deguna gliemežnīcu kaula hiperplāzija tiek uzskatīta par reakciju pret deguna iekaisumu.

Pārbaudot augstās koncentrācijās zīdītāju šūnās *in vitro*, ambrisentāns bija klastogēnisks. Ar baktērijām vai divos *in vivo* veiktos pētījumos ar grauzējiem, nekonstatēja mutagēniskas vai genotoksiskas ambrisentāna ietekmes pierādījumus.

2 gadus ilgos perorālos pētījumos ar žurkām un pelēm nebija nekādu kancerogēnas iedarbības pierādījumu. Tikai lietojot lielāko devu, žurku tēviņiem nedaudz biežāk bija krūts dziedera

fibroadenoma — labdabīgs audzējs. Ambrisentāna sistēmiskā iedarbība (balstoties uz līdzsvara stāvokļa AUC) žurku tēviņiem, lietojot šo devu, bija 6 reizes lielāka nekā sistēmiskā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot klīnisko devu 10 mg dienā.

Perorālu atkārtotu devu toksicitātes un auglības pētījumos žurku un peļu tēviņiem bez drošuma robežas novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju, kas dažkārt bija saistīta ar aspermiju. Vērtētajos zāļu nelietošanas periodos sēklinieku pārmaiņas pilnībā neizzuda. Tomēr līdz 39 nedēļām ilgos pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas, kas 35 reizes pārsniedz cilvēkam novēroto, nosakot pēc AUC, sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja. Žurku tēviņiem ambrisentāns nevienā no pārbaudītajām devām (līdz 300 mg/ kg dienā) neietekmēja spermatozoīdu kustīgumu. Tika novērots neliels (<10%) morfoloģiski normālo spermatozoīdu īpatsvara samazinājums, ievadot devu 300 mg/kg dienā, bet tas netika novērots pie devas 100 mg/kg dienā (klīniskā iedarbība >9 reizes pārsniedz iedarbību, ko izraisa deva 10 mg/kg/dienā). Ambrisentāna ietekme uz vīriešu auglību nav zināma.

Pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks žurkām un trušiem. Lietojot jebkuru pārbaudīto devu, konstatētas apakšžokļa, mēles un/vai aukslēju anomālijas. Turklāt pētījumā ar žurkām biežāk konstatēti kambaru starpsienas defekti, ķermeņa asinsvadu defekti, vairogdziedzera un aizkrūts dziedzera patoloģijas, pamatnes sfenoīdā kaula pārkaulošanās un nabas artērija, kas atrodas urīnpūšļa kreisajā, bet ne labajā pusē. Teratogenitāte ir iespējama ERA grupas ietekme.

Ambrisentāna lietošana žurku mātītēm no vēlīna grūsnības laika līdz laktācijas periodam ar 3 reizes lielāku AUC nekā maksimālajā cilvēkam ieteicamā devā izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātītes uzvedību, samazinātu mazuļu dzīvildzi un pēcnācēju vairošanās spējas pavājināšanos (ar maziem sēkliniekiem autopsijā).

Lietojot ambrisentānu perorāli vienu reizi dienā postnatālajā periodā no 7. dienas līdz 26., 36. vai 62. dienai jaunām žurkām, samazinājās smadzeņu masa (no -3% līdz -8%) bez morfoloģiskām vai neiroloģiskām uzvedības izmaiņām, pēc tam, kad novēroja elpošanas trokšņus, apnoju un hipoksiju. Šāda iedarbība radās, lietojot devas, kuru iedarbība aptuveni 1,8–7 reizes pārsniedz pediatriko devu iedarbību cilvēkiem, lietojot 10 mg devu (vecumā no 9 līdz 15 gadiem), pamatojoties uz AUC. Šīs atrades klīniskā nozīme pediatrikajā populācijā nav pilnībā skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E570)

Apvalks

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks (E553b)

Alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129)

Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/ PVDH blisteri.

Iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm un dozējamu vienību blisteri, kas satur 30 × 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājam, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Generics [UK] Limited,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Lielbritānija

vai

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD sarakstā*), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks pirms zāļu laišanas tirgū katrā teritorijā vienosies par izplatīšanas plānu ar valsts kompetentajām iestādēm un nodrošinās, ka visiem pacientiem, kas lieto Ambrisentan Mylan, ir nodrošināti attiecīgie izglītojošie materiāli.

- Pacienta atgādinājuma kartīte

Pacienta atgādinājuma kartītē jāietver šādas ziņas:

- ka Ambrisentan Mylan ir teratogēns dzīvniekiem;
- ka grūtnieces nedrīkst lietot Ambrisentan Mylan;
- ka sievietēm reproduktīvajā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode;
- par nepieciešamību ik mēnesi veikt grūtniecības testus;
- par nepieciešamību regulāri kontrolēt aknu darbību, jo Ambrisentan Mylan var izraisīt aknu bojājumus.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ambrisentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC alumīnija laku (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg ambrisentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un alūra sarkano AC alumīnija laku (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan S.A.S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan S.A.S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotās tabletes Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ambrisentan Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ambrisentan Mylan lietošanas
3. Kā lietot Ambrisentan Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ambrisentan Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ambrisentan Mylan un kādam nolūkam to lieto

Ambrisentan Mylan satur aktīvo vielu ambrisentanu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par citiem antihipertensīviem līdzekļiem (lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

To lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušajiem. PAH ir paaugstināts asinsspiediens asinsvados (plaušu artērijās), kas transportē asinis no sirds uz plaušām. Cilvēkiem ar PAH šīs artērijas sašaurinās, tādēļ sirdij ir jāstrādā smagāk, lai caur tām izsūknētu asinis. Tā rezultātā cilvēki jūtas noguruši, viņiem reibst galva un trūkst elpas.

Ambrisentan Mylan paplašina plaušu artērijas, atvieglojot sirdij asiņu sūkņšanu caur tām. Tas izraisa asinsspiediena pazemināšanos un mazina simptomus.

Ambrisentan Mylan var lietot arī kombinācijā ar citām zālēm, ko izmanto PAH ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Ambrisentan Mylan lietošanas

Nelietojiet Ambrisentan Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret ambrisentanu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja **Jūs esat grūtniece**, Jūs **plānojat grūtniecību** vai Jums **var iestāties grūtniecība**, jo Jūs nelietojat drošu pretapaugļošanās līdzekli (kontracepciju). Lūdzu, izlasiet sadaļā “Grūtniecība” norādīto informāciju;
- ja Jūs **barojat bērnu ar krūti**. Lūdzu, izlasiet sadaļā “Barošana ar krūti” norādīto informāciju;
- ja Jums ir **aknu slimība**. Konsultējieties ar savu ārstu, kurš noteiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas;
- ja Jums ir nezināmas izcelsmes **sarētojumi plaušās** (idiopātiska plaušu fibroze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- traucēta aknu darbība;
- anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- plauktu, potīšu vai pēdu pietūkums šķidrums uzkrāšanās dēļ (perifēriska tūska);
- plaušu slimība, kad ir aizsprostotas plaušu vēnas (plaušu vēnu oklūzijas slimība).

Ārsts noteiks, vai Ambrisentan Mylan ir Jums piemērots.

Jums būs regulāri jāveic asins analīzes

Pirms Jūs sākat lietot Ambrisentan Mylan un regulāri šo zāļu lietošanas laikā ārsts ņems Jūsu asins paraugus, lai pārbaudītu:

- vai Jums nav anēmija;
- vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi.

→ Ir svarīgi, lai Jūs veiktu šīs regulārās asins pārbaudes visu Ambrisentan Mylan lietošanas laiku.

Pazīmes, kas var liecināt par Jūsu aknu nepilnvērtīgu darbību, ir šādas:

- apetītes zudums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- sāpes vēderā;
- ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze.

Ja Jūs novērojat kādas no šīm pazīmēm:

→ **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.**

Bērni un pusaudži

Ambrisentan Mylan nav ieteicams bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo lietošanas drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un Ambrisentan Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Ambrisentan Mylan devu, ja Jūs sākat lietot ciklosporīnu A (zāles, ko lieto pēc transplantācijas vai psoriāzes ārstēšanai).

Ja lietojat rifampicīnu (antibiotikas smagu infekciju ārstēšanai), ārsts Jūs uzraudzīs, kad pirmo reizi sāksiet lietot Ambrisentan Mylan.

Ja lietojat citas zāles PAH ārstēšanai (piemēram, iloprostu, epoprostenolu, sildenafilu), iespējams, ārsts Jūs uzraudzīs.

→ **Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Grūtniecība

Ambrisentan Mylan var kaitēt nedzimušam bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, tās laikā vai neilgi pēc tam.

→ **Ja iespējams, ka Jums var iestāties grūtniecība, lietojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli** (kontracepciju) Ambrisentan Mylan lietošanas laikā. Konsultējieties ar savu ārstu par šo jautājumu.

→ **Nelietojiet Ambrisentan Mylan, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību.**

→ **Ja Ambrisentan Mylan lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties vērsieties pie ārsta.**

Ja Jūs esat sieviete, kam var iestāties grūtniecība, Jūsu ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu pirms Ambrisentan Mylan lietošanas uzsākšanas un regulāri šo zāļu lietošanas laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Ambrisentan Mylan izdalās mātes pienā.

→ **Nebarojiet bērnu ar krūti Ambrisentan Mylan lietošanas laikā.** Konsultējieties ar savu ārstu par šo jautājumu.

Fertilitāte

Ja esat vīrietis, kas lieto Ambrisentan Mylan, iespējams, Ambrisentan Mylan var samazināt Jūsu spermatozoīdu skaitu. Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas kādi jautājumi vai neskaidrības.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ambrisentan Mylan var izraisīt blakusparādības, piemēram, pazeminātu asinsspiedienu, reiboni, nogurumu (skatīt 4. punktu), kas var traucēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Arī Jūsu slimības simptomi var ietekmēt Jūsu autovadīšanas vai mehānismu apkalpošanas spējas.

→ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja nejūtaties labi.**

Ambrisentan Mylan tabletes satur laktozi un alūra sarkano (E129)

Ambrisentan Mylan tabletes nelielā daudzumā satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība:

→ pirms lietojat šīs zāles, **konsultējieties ar ārstu.**

Ambrisentan Mylan tabletes satur krāsvielu alūra sarkano AC alumīnija laku (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ambrisentan Mylan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Ambrisentan Mylan ir jālieto

Parastā Ambrisentan Mylan deva ir viena 5 mg tablete reizi dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt Jūsu devu līdz 10 mg reizi dienā.

Ja Jūs lietojat ciklosporīnu A, nelietojiet Ambrisentan Mylan vairāk kā vienu 5 mg tableti vienu reizi dienā.

Kā lietot Ambrisentan Mylan

Vislabāk tabletes lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens, nedaliet, nesasmalciniet un nesakodiet tableti. Ambrisentan Mylan var ieņemt kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no tā.

Ja esat lietojis Ambrisentan Mylan vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, Jums ir lielāka iespēja rasties blakusparādībām, piemēram, galvassāpēm, pietūkumam, reibonim, sliktai dūšai (nelabumam) vai pazeminātam asinsspiedienam, kas var izraisīt pirmsģīboņa sajūtu:

→ **lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam**, ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā parakstīts.

Ja esat aizmirsis lietot Ambrisentan Mylan

Ja esat aizmirsis ieņemt Ambrisentan Mylan devu, ieņemiet tableti, tiklīdz par to atceraties, un pēc tam turpiniet tablešu lietošanu kā iepriekš.

→ **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Nepārtrauciet Ambrisentan Mylan lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ambrisentan Mylan ir ārstēšanas līdzeklis, ko Jums būs jāturpina lietot, lai kontrolētu PAH.

→ **Nepārtrauciet Ambrisentan Mylan lietošanu, izņemot gadījumus, kad Jūs par to vienojaties ar savu ārstu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Traucējumi, kuriem Jums un ārstam jāpievērš uzmanība:

Alerģiskas reakcijas

Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā vienu no 10** cilvēkiem. Jūs varat pamanīt izsitumus vai niezi un pietūkumu (parasti sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu), kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu.

Pietūkums (tūska), īpaši potīšu un pēdu pietūkums

Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **vairāk nekā vienu no 10** cilvēkiem.

Sirds mazspēja

Tā rodas, ja sirds nesūknē pietiekami daudz asiņu, izraisot elpas trūkumu, stipru nogurumu un potīšu un kāju pietūkumu. Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā vienu no 10** cilvēkiem.

Anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits)

Šis asins sastāva izmaiņas var izraisīt nogurumu, vājumu, elpas trūkumu un sliktu pašsajūtu. Reizēm tās dēļ ir nepieciešama asins pārliešana. Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **vairāk nekā vienu no 10** cilvēkiem.

Hipotensija (pazemināts asinsspiediens)

Tā var izraisīt pirmsģīboņa sajūtu. Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā vienu no 10** cilvēkiem.

→ **Nekavējoties izstāstiet ārstam**, ja Jums rodas šīs blakusparādības vai tās rodas pēkšņi pēc Ambrisentan Mylan lietošanas.

Ir svarīgi regulāri veikt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai nav radusies anēmija un vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi. **Noteikti izlasiet arī informāciju 2. punktā** “Jums būs regulāri jāveic asins analīzes” un “Pazīmes, kas var liecināt par Jūsu aknu nepilnvērtīgu darbību”.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības:

- galvassāpes;
- reibonis;
- sirdsklauves (paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība);
- elpas trūkuma pastiprināšanās drīz pēc Ambrisentan Mylan lietošanas sākuma;
- iesnas vai aizlikts deguns, tūska vai sāpes deguna blakus dobumos;
- slikta dūša;
- caureja;
- noguruma sajūta.

Kombinācijā ar tadalafilu (citu PAH medikamentu) papildus iepriekš minētajam:

- pietvīkums (ādas apsārtums);
- vemšana;
- sāpes/diskomforts krūškurvī.

Bieži sastopamas blakusparādības:

- redzes miglošanās vai citas redzes pārmaiņas;
- ģībonis;
- aknu funkciju rādītāju izmaiņas asins analīzēs;
- iesnas;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- sāpes vai nepatīkama sajūta krūškurvī;
- pietvīkums (ādas apsārtums);
- vemšana;
- vājuma sajūta;
- deguna asiņošana;
- izsitumi.

Kombinācijā ar tadalafile

Papildus iepriekš minētajam, izņemot aknu funkciju rādītāju izmaiņas asinsanalīzēs:

- dzīkstēšana ausīs (tinnīts), tikai lietojot kombinēto terapiju.

Retāk sastopamas blakusparādības:

- aknu bojājums;
- aknu iekaisums, kura cēlonis ir organisma aizsardzība pašam pret sevi (autoimūns hepatīts).

Kombinācijā ar tadalafile:

- pēkšņš kurlums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ambrisentan Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ambrisentan Mylan satur

Aktīvā viela ir ambrisentāns.

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg vai 10 mg ambrisentāna.

Citas sastāvdaļas ir laktoze (skatīt 2. punktu “Ambrisentan Mylan satur laktozi”), mikrokristāliskā celuloze (E460i), nātrija kroskarmeloze, magnija stearāts (E570), daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols/PEG, talks (E553b), alūra sarkanais (E129) (skatīt 2. punktu “Ambrisentan Mylan satur alūra sarkano (E129)”), indigo karmīns (E132).

Ambrisentan Mylan ārējais izskats un iepakojums

Ambrisentan Mylan 5 mg apvalkotā tablete (tablete) ir rozā, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu “M” vienā pusē un “AN” otrā pusē.

Ambrisentan Mylan 10 mg apvalkotā tablete (tablete) ir rozā, kapsulas formas tablete ar iespaidumu “M” vienā pusē un “ANI” otrā pusē.

Ambrisentan Mylan ir pieejams kā 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes iepakojumos pa 30 tabletēm un dozējamu vienību blisteriepakojumos pa 30 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tālr.: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

Francija

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Īrija

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

Īsland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

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

Κόπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Lielbritānija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.