

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat ongeveer 26 mg lactose en 10 microgram allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de markering “M” aan de ene zijde en “AN” aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 5,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ambrisentan Mylan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH geassocieerd met bindweefselaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

Ambrisentan als monotherapie

Ambrisentan Mylan dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil

Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet Ambrisentan Mylan getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In het AMBITION-onderzoek kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg

ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg, op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een reboundverergering van PAH.

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daaropvolgende eliminatie via de gal. Daarom kan bij een verminderde leverfunctie verwacht worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zou kunnen zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde (>3xULN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.3 voor beschikbare gegevens bij jonge dieren).

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vermalen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)

Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT)) >3xULN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de risico-batenbalans te kunnen vaststellen bij PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse I.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immuunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immuunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALAT en ASAT) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling niet worden gestart bij patiënten met een ALAT- en/of ASAT-uitgangswaarde van >3xULN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controles van de ALAT- en de ASAT-waarden worden aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALAT- en/of ASAT-verhoging wordt gevonden, of als de ALAT- en/of ASAT-verhoging gepaard gaat met klachten of verschijnselen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaarden zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnamen in hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langlopende open extensie van de klinische fase 3-kernonderzoeken aan tot vier jaar

behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaarden te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen. Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's, waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische onderzoeken met ambrisentan waren licht tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Er zijn postmarketingmeldingen ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaand vochtoverschot hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentanbehandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het voorkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand na de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met Ambrisentan Mylan dient niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals ERA's, werden gebruikt bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In niet-klinische onderzoeken *in vitro* en *in vivo* werden fase I of II geneesmiddel-metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze routes worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A

Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A bij steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename van de blootstelling aan ambrisentan. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meervoudige doses ambrisentan hadden geen effect op de blootstelling aan ciclosporine A, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine

Bij gezonde vrijwilligers is gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-inductor, en een inductor van P-gp en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferasen [UGT's]) na de eerste doses in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename van de blootstelling aan ambrisentan. Vanaf dag 8 had bij steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan ambrisentan. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers

Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen

De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een ander geneesmiddel voor de behandeling van PAH (bijv. prostanoïden en stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddelinteracties verwacht met stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoïden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek 5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva

Toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers tot steady state had in een klinisch onderzoek geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ethinylestradiol, noch op de norethisteron-componenten van een oraal combinatiepreparaat (zie rubriek 5.2). Op basis van dit farmacokinetiekonderzoek ligt het niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogeen of progestageen.

Warfarine

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek bij steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de protrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol

Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) bij steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename van de blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporteiwitten

In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteiwitten bij klinisch relevante concentraties, waaronder P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistent eiwit (BCRP - breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor P-gp-gemedieerde efflux.

In vitro-onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Toediening van ambrisentan tot steady state bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis digoxine, een substraat voor P-gp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken, dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, dient een alternatieve behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van ambrisentan in de melk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op het aantal spermacellen door langdurige blootstelling aan ambrisentan in het ARIES-E-onderzoek, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

De veiligheid van ambrisentan is geëvalueerd als monotherapie en/of in combinatie in klinische onderzoeken bij meer dan 1.200 patiënten die behandeld werden voor PAH (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelenbijwerkingen die in een 12 weken durend placebogecontroleerd klinisch onderzoek zijn vastgesteld, zijn hieronder opgenomen, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Informatie uit langer lopende niet-placebogecontroleerde onderzoeken (ARIES-E en AMBITION (combinatie met tadalafil)) is eveneens hieronder opgenomen. Er zijn geen eerder niet-bekende bijwerkingen geïdentificeerd bij langdurige behandeling of bij de combinatie van ambrisentan met tadalafil. Met een langere observatie in ongecontroleerde studies (gemiddelde observatie van 79 weken) was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen in kortdurende studies. Routinematige farmacovigilantiegegevens zijn eveneens opgenomen.

Perifeer oedeem, vochtretentie en hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn en migraine) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigde ernstiger te zijn bij patiënten van 65 jaar en ouder in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. De frequentiegroepen houden geen rekening met andere factoren, zoals variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en de patiëntkenmerken bij baseline. Het is mogelijk dat de bijwerkingenfrequentie categorieën, die zijn toegekend op basis van klinische onderzoekservaring, niet de bijwerkingenfrequentie weergeven die voorkomt in de normale klinische praktijk. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

	Ambrisentan (ARIES-C en post marketing)	Ambrisentan (AMBITION en ARIES-E)	Combinatie met tadalafil (AMBITION)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde)	vaak ¹	zeer vaak	zeer vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus)	soms	vaak	vaak

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	zeer vaak ²	zeer vaak	zeer vaak
Duizeligheid	vaak ³	zeer vaak	zeer vaak
<i>Oogaandoeningen</i>			
Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	niet bekend ⁴	vaak	vaak
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
Tinnitus	NG	NG	vaak
Plotseling gehoorverlies	NG	NG	soms
<i>Hartaandoeningen</i>			
Hartfalen	vaak ⁵	vaak	vaak
Palpaties	vaak	zeer vaak	zeer vaak
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Hypotensie	vaak ³	vaak	vaak
Blozen	vaak	vaak	zeer vaak
Syncope	soms ³	vaak	vaak
<i>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	vaak ³	vaak	vaak
Dyspneu	vaak ^{3,6}	zeer vaak	zeer vaak
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rinitis	vaak ⁷		
Nasofaryngitis		zeer vaak	zeer vaak
Sinusitis, rinitis		vaak	vaak
Neusverstopping		zeer vaak	zeer vaak

<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Misselijkheid, braken, diarree	vaak ³		
Misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
Braken		vaak	zeer vaak
Diarree		zeer vaak	zeer vaak
Buikpijn	vaak	vaak	vaak
Obstipatie	vaak	vaak	vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Leverschade (zie rubriek 4.4)	soms ^{3, 8}	NG	NG
Auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4)	soms ^{3,8}	NG	NG
Levertransaminasen verhoogd	vaak ³	NG	NG
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Rash	NG	vaak ⁹	vaak ⁹
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Perifeer oedeem, vochtretentie	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
Pijn/ongemak op de borst	vaak	vaak	zeer vaak
Asthenie	vaak ³	vaak	vaak
Vermoeidheid	vaak ³	zeer vaak	zeer vaak

NG – niet gemeld

¹ Zie rubriek *Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

² De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.

³ Gegevens uit routinematige farmacovigilantie en frequenties gebaseerd op ervaring in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁴ Gegevens afkomstig uit routinematige farmacovigilantie

⁵ De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie.

Gegevens zijn verkregen uit routinematige farmacovigilantie, frequenties zijn gebaseerd op statistische modelvorming van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁶ Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.

⁷ Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met ambrisentan.

⁸ Gevallen van auto-immuun hepatitis, waaronder gevallen van exacerbatie van een auto-immuun hepatitis, en leverschade zijn gemeld tijdens de behandeling met ambrisentan.

⁹ Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagd hemoglobinegehalte

In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarvoor een bloedtransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van een verlaagd hemoglobinegehalte (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de ambrisentan-behandelgroepen verlagingen van de hemoglobinewaarden voor van $\geq 15\%$ ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de ondergrens van de normaalwaarde vielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, overige antihypertensiva, ATC-code: C02KX02

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

Ambrisentan is een sterke (K_i 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A -antagonist (ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).

Ambrisentan blokkeert het ET_A -receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt door endotheline gemedieerde activatie van 'second messenger'-systemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.

Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A - boven de ET_B -

receptor, de door de ET_B-receptor gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde fase 3-kernonderzoeken uitgevoerd (ARIES-1 en -2). Aan onderzoek ARIES-1 namen 201 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 5 mg en 10 mg met placebo vergeleken. Aan onderzoek ARIES-2 namen 192 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 2,5 mg en 5 mg met placebo vergeleken. In beide onderzoeken werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblockers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden IPAH of PAH geassocieerd met bindweefselaandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoiden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze onderzoeken niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3-onderzoeken was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf baseline van de afstand op de 6-minutenwandelttest (6MWT) na 12 weken. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWT bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWT in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; $p = 0,008$) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; $p < 0,001$) voor de 5 mg-groep in respectievelijk ARIES-1 en -2. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWT in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in ARIES-1 was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; $p < 0,001$).

Er werd een van tevoren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3-studies (ARIES-C) uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWT was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; $p < 0,0001$) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; $p < 0,0001$) voor de 10 mg dosering.

In ARIES-2 leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo ($p < 0,001$); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atriale septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringsschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename ($3,41 \pm 6,96$) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van $-1,1$ (95% BI: $-1,8$ tot $-0,4$; $p = 0,019$; gecombineerde doseringsgroep)).

Langetermijngegevens

Patiënten die deelnamen aan ARIES-1 en -2 waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open extensieonderzoek ARIES-E ($n = 383$). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van dit onderzoek waren de

incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder leverfunctiewaarden in serum. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in dit onderzoek waren over het algemeen consistent met de bevindingen van de 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een open onderzoek (AMB222) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferasewaarden. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALAT >3xULN die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferasewaarden >3xULN in alle fase II- en fase III-onderzoeken (inclusief respectievelijke open extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit is een event rate van 2,3 per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In het ARIES-E open langlopende extensie-onderzoek was het twee-jaarsrisico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen >3xULN bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II-onderzoek (AMB220). De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn dalingen van de systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 12 weken bedroegen de dalingen van de systolische en diastolische bloeddruk van baseline tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde daling van de systolische en diastolische bloeddruk hield aan gedurende de 4 jaar behandeling met ambrisentan in het langlopende open ARIES E-onderzoek.

Er zijn geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddelinteractieonderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de onderzoeken ARIES-E en AMB222, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Er waren bij deze patiënten geen additionele redenen tot zorg wat betreft de veiligheid.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblind, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met een werkzaam vergelijkingsmiddel (AMB112565/AMBITION) uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen

enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALAT- en ASAT-waarden >2xULN bij baseline werden eveneens uitgesloten van deelname.

Bij de baseline was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan het onderzoek bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:

- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende klinische langetermijnrespons

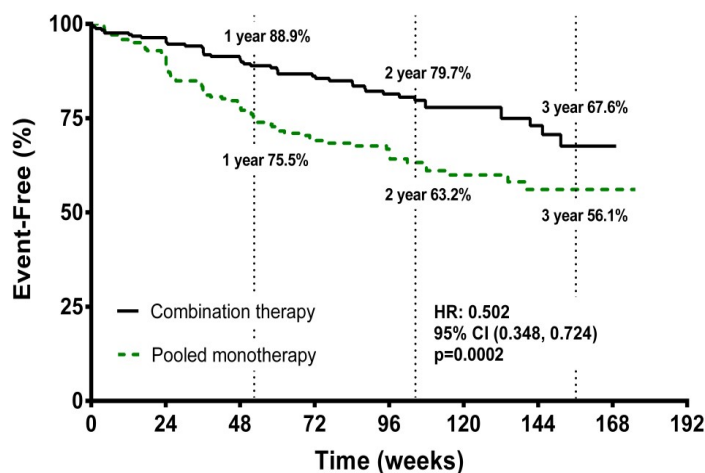
De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij baseline hadden patiënten WHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de vaakst voorkomende ziekteoorzaak in de onderzoekspopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoening (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde enkelvoudige congenitale hartafwijking (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden bij baseline een gemiddelde afstand op de 6MWT van 353 meter.

Uitkomst eindpunten

Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazardratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,348 tot 0,724; p=0,0002) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en Tabel 1]. Het behandel-effect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekteoorzaak (IPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1

Time to Clinical Failure



Number at risk:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Time to Clinical Failure = tijd tot klinisch falen

Event-Free (%) = Het percentage personen dat geen gebeurtenis van klinisch falen heeft meegemaakt

Time (weeks) = Tijd (in weken)

Number at risk = Aantal at risk

Combination = Combinatie

Pooled monotherapy = Gepoolde monotherapie

Tabel 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Gepoolde monotherapie (N=247)	Ambrisentan monotherapie (N=126)	Tadalafil monotherapie (N=121)
Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Klinisch falen, aant. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazardratio (95% BI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-waarde, Log-ranktoets		0,0002	0,0004	0,0045
Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Overlijden (alle oorzaken)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ziekenhuisopname voor verergering PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Ziekteprogressie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Onbevredigende klinische langetermijnrespons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld)				
Eerste ziekenhuisopname, aant. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazardratio (95% BI)		0,372	0,323	0,442
P-waarde, Log-ranktoets		0,0002	<0,0001	0,0124

Secundaire eindpunten

Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

Secundaire Eindpunten (verandering vanaf baseline tot week 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monotherapie gepoold	Verskil en Betrouwbaarheids-interval	p-waarde
NT-proBNP (% reductie)	-67,2	-50,4	% verschil -33,8; 95% BI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% BI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWT (meters, mediane verandering)	49,0	23,8	22,75m; 95% BI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een onderzoek uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Dit onderzoek werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden (ARTEMIS-IPV-onderzoek). In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische dosisbereik. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met een hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van

ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het bereik van 0,2-20 microgram/ml.

Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan α_1 -zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt gegluconideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) tot ambrisentangluconide (13%). Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 tot 4-hydroxymethylambrisentan (21%), dat verder wordt gegluconideerd tot 4-hydroxymethylambrisentangluconide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethylambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan van ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4-hydroxymethylambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In-vitrogegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 μ M resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteiwitten, zoals P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP bij klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, P-gp- of BSEP-eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de in-vitrogegevens erop dat ambrisentan bij klinisch relevante concentraties (plasma- C_{max} tot 3,2 μ M) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of op transport via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosis warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosis sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis tadalafil en de effecten bij steady state van tadalafil (40 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant

effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de $AUC_{(0-\infty)}$ en C_{max} waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De C_{max} en de $AUC_{(0-t)}$ van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan $AUC_{(0-\infty)}$ (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen, waarschijnlijk door een rifampicine-gemedieerde remming van OATP. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudige doses ambrisentan resulteerden in een kleine toename van digoxine wat betreft AUC_{0-last} , de dalconcentraties en een 29% toename in de digoxine C_{max} . De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doses ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen toediening van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 μ g) en norethisteron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethisteron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14%). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethisteron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisering door de lever en/of metabolisering buiten de lever om. Ongeveer 22% van een oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De eliminatiehalfwaardetijd in plasma bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale populaties

Gebaseerd op de resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatiefarmacokinetische analyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Voorzichtigheid moet echter worden betracht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De belangrijkste metabole routes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daaropvolgende eliminatie via de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatiefarmacokinetische analyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met een doorsneepatiënt met een bilirubinewaarde van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogde bilirubinewaarde van 4,5 mg/dl een ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde waarden van leveraminotransferasen ($>3xULN$) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren bij blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan bij honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeebeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in-vivo*-onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibroadenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisentan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen in toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de beweeglijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen van de grote vaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisfenoidbeen, en het voorkomen van de navelstrengader aan de linkerkant van de urineblaas in plaats van aan de rechterkant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de dracht tot en met de lactatieperiode veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

Bij jonge ratten die eenmaal daags oraal ambrisentan toegediend kregen tijdens postnatale dag 7 tot 26, 36 of 62, trad een daling van het hersengewicht (-3% tot -8%) zonder morfologische of neurologische gedragsveranderingen op nadat ademhalingsgeluiden, apneu en hypoxie werden waargenomen. Deze effecten traden op bij blootstellingen van ongeveer 1,8 tot 7 maal de blootstelling bij kinderen bij 10 mg (leeftijd 9 tot 15 jaar), op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevinding voor de pediatrie populatie is niet volledig begrepen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactose
microkristallijne cellulose (E460i)
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat (E570)

Filmomhulling

polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
titaniumdioxide (E171)
macrogol
talk (E553b)
allurarood AC aluminiumlak (E129)
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten met 30 filmomhulde tabletten en eenheidsdosisblisterverpakkingen van 30 x 1 of 60x1 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat ongeveer 52 mg lactose en 20 microgram allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tablet met de markering “M” aan de ene zijde en “AN1” aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 9,9 mm lang en 4.8 mm breed.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ambrisentan Mylan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH geassocieerd met bindweefselaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

Ambrisentan als monotherapie

Ambrisentan Mylan dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil

Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet Ambrisentan Mylan getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In het AMBITION-onderzoek kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg

ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg, op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een reboundverergering van PAH.

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daaropvolgende eliminatie via de gal. Daarom kan bij een verminderde leverfunctie verwacht worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zou kunnen zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde (>3xULN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.3 voor beschikbare gegevens bij jonge dieren).

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vermalen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)

Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT)) >3xULN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de risico-batenbalans te kunnen vaststellen bij PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse I.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immuunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immuunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALAT en ASAT) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling niet worden gestart bij patiënten met een ALAT- en/of ASAT-uitgangswaarde van >3xULN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controles van de ALAT- en de ASAT-waarden worden aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALAT- en/of ASAT-verhoging wordt gevonden, of als de ALAT- en/of ASAT-verhoging gepaard gaat met klachten of verschijnselen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaarden zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnamen in hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langlopende open extensie van de klinische fase 3-kernonderzoeken aan tot vier jaar

behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaarden te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen. Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische onderzoeken met ambrisentan waren licht tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Er zijn post-marketing meldingen ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaand vochtoverschot hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentanbehandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het voorkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand na de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met Ambrisentan Mylan dient niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals ERA's werden gebruikt bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In niet-klinische onderzoeken *in vitro* en *in vivo* werden fase I of II geneesmiddel-metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze routes worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A

Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A bij steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename van de blootstelling aan ambrisentan. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meervoudige doses ambrisentan hadden geen effect op de blootstelling aan ciclosporine A, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine

Bij gezonde vrijwilligers is gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-inductor, en een inductor van P-gp en uridinedifosfaat-glucuronosyltransferasen [UGTs]) na de eerste doses in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename in de blootstelling aan ambrisentan. Vanaf dag 8 had bij steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan ambrisentan. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers

Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of

tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen

De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een ander geneesmiddel voor de behandeling van PAH (bijv. prostanoiden en stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddel interacties verwacht met stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoiden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek 5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva

Toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers tot steady state had in een klinisch onderzoek geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ethinylestradiol, noch op de norethisteron-componenten van een oraal combinatiepreparaat (zie rubriek 5.2). Op basis van dit farmacokinetiekonderzoek ligt het niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogenen of progestageen.

Warfarine

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek bij steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de protrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol

Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) bij steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename van de blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporteiwitten

In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteiwitten bij klinisch relevante concentraties, waaronder P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistent eiwit (BCRP - breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor Pgp-gemedieerde efflux.

In vitro-onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Toediening van ambrisentan tot steady state bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch

relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis digoxine, een substraat voor P-gp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken, dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, dient een alternatieve behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van ambrisentan in de melk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op het aantal spermacellen door langdurige blootstelling aan ambrisentan in het ARIES-E-onderzoek, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de mannelijke vruchtbaarheid bij de mens is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

De veiligheid van ambrisentan is geëvalueerd als monotherapie en/of in combinatie in klinische onderzoeken bij meer dan 1.200 patiënten die behandeld werden voor PAH (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelenbijwerkingen die in een 12 weken durend placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vastgesteld, zijn hieronder opgenomen, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Informatie uit langer lopende niet-placebo-gecontroleerde onderzoeken (ARIES-E en AMBITION (combinatie met tadalafil)) is eveneens hieronder opgenomen. Er zijn geen eerder niet-bekende bijwerkingen geïdentificeerd bij langdurige behandeling of bij de combinatie van ambrisentan met tadalafil. Met een langere observatie in ongecontroleerde studies (gemiddelde observatie van 79 weken) was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen in kortdurende studies. Routinematige farmacovigilantiegegevens zijn eveneens opgenomen.

Perifeer oedeem, vochtretentie en hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn en migraine) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigde ernstiger te zijn bij patiënten van 65 jaar en ouder in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. De frequentiegroepen houden geen rekening met andere factoren, zoals variërende onderzoeksduur, reeds bestaande aandoeningen en de patiëntkenmerken bij baseline. Het is mogelijk dat de bijwerkingenfrequentie categorieën, die zijn toegekend op basis van klinische onderzoekservaring, niet de bijwerkingenfrequentie weergeven die voorkomt in de normale klinische praktijk. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

	Ambrisentan (ARIES-C en post marketing)	Ambrisentan (AMBITION en ARIES-E)	Combinatie met tadalafil (AMBITION)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie (verlaagde hemoglobine waarde, verlaagde hematocriet waarde)	vaak ¹	zeer vaak	zeer vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus)	soms	vaak	vaak

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	zeer vaak ²	zeer vaak	zeer vaak
Duizeligheid	vaak ³	zeer vaak	zeer vaak
<i>Oogaandoeningen</i>			
Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	niet bekend ⁴	vaak	vaak
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
Tinnitus	NG	NG	vaak
Plotseling gehoorverlies	NG	NG	soms
<i>Hartaandoeningen</i>			
Hartfalen	vaak ⁵	vaak	vaak
Palpitaties	vaak	zeer vaak	zeer vaak
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Hypotensie	vaak ³	vaak	vaak
Blozen	vaak	vaak	zeer vaak
Syncope	soms ³	vaak	vaak
<i>Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	vaak ³	vaak	vaak
Dyspneu	vaak ^{3,6}	zeer vaak	zeer vaak
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rinitis	vaak ⁷		
Nasofaryngitis		zeer vaak	zeer vaak
Sinusitis, rinitis		vaak	vaak
Neusverstopping		zeer vaak	zeer vaak

<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Misselijkheid, braken, diarree	vaak ³		
Misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
Braken		vaak	zeer vaak
Diarree		zeer vaak	zeer vaak
Buikpijn	vaak	vaak	vaak
Obstipatie	vaak	vaak	vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Leverschade (zie rubriek 4.4)	soms ^{3, 8}	NG	NG
Auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4)	soms ^{3,8}	NG	NG
Levertransaminasen verhoogd	vaak ³	NG	NG
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Rash	NG	vaak ⁹	vaak ⁹
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Perifeer oedeem, vochtretentie	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
Pijn/ongemak op de borst	vaak	vaak	zeer vaak
Asthenie	vaak ³	vaak	vaak
Vermoeidheid	vaak ³	zeer vaak	zeer vaak

NG – niet gemeld

¹ Zie rubriek *Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

² De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.

³ Gegevens uit routinematige farmacovigilantie en frequenties gebaseerd op ervaring in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁴ Gegevens afkomstig uit routinematige farmacovigilantie

⁵ De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie.

Gegevens zijn verkregen uit routinematige farmacovigilantie, frequenties zijn gebaseerd op statistische modelvorming van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

⁶ Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.

⁷ Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met ambrisentan.

⁸ Gevallen van auto-immuun hepatitis, waaronder gevallen van exacerbatie van een auto-immuun hepatitis, en leverschade zijn gemeld tijdens de behandeling met ambrisentan.

⁹ Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagd hemoglobinegehalte

In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarvoor een bloedtransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van een verlaagd hemoglobinegehalte (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebo-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de ambrisentan-behandelgroepen verlagingen van de hemoglobinewaarden voor van $\geq 15\%$ ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de ondergrens van de normaalwaarde vielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, overige antihypertensiva, ATC-code: C02KX02

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

Ambrisentan is een sterke (K_i 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A -antagonist (ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).

Ambrisentan blokkeert het ET_A -receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt door endotheline gemedieerde activatie van 'second messenger'-systemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.

Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A - boven de ET_B -

receptor, de door de ET_B-receptor gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde fase 3-kernonderzoeken uitgevoerd (ARIES-1 en -2). Aan onderzoek ARIES-1 namen 201 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 5 mg en 10 mg met placebo vergeleken. Aan onderzoek ARIES-2 namen 192 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 2,5 mg en 5 mg met placebo vergeleken. In beide onderzoeken werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblockers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden IPAH of PAH geassocieerd met bindweefselaandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoiden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze onderzoeken niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3-onderzoeken was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf baseline van de afstand op de 6-minutenwandelttest (6MWT) na 12 weken. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWT bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWT in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; $p = 0,008$) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; $p < 0,001$) voor de 5 mg-groep in respectievelijk ARIES-1 en -2. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWT in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in ARIES-1 was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; $p < 0,001$).

Er werd een van tevoren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3-studies (ARIES-C) uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWT was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; $p < 0,0001$) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; $p < 0,0001$) voor de 10 mg dosering.

In ARIES-2 leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo ($p < 0,001$); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atriale septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename ($3,41 \pm 6,96$) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van $-1,1$ (95% BI: $-1,8$ tot $-0,4$; $p = 0,019$; gecombineerde doseringsgroep)).

Langetermijngegevens

Patiënten die deelnamen aan ARIES-1 en -2 waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open extensieonderzoek ARIES-E ($n = 383$). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van dit onderzoek waren de

incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder leverfunctiewaarden in serum. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in dit onderzoek waren over het algemeen consistent met de bevindingen van de 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een openonderzoek (AMB222) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferasewaarden. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALAT >3xULN die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferasewaarden >3xULN in alle fase II- en fase III-onderzoeken (inclusief respectievelijke open extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit is een event rate van 2,3 per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In het ARIES-E open langlopende extensie-onderzoek was het twee-jaarsrisico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen >3xULN bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II-onderzoek (AMB220). De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn dalingen van de systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 12 weken bedroegen de dalingen van de systolische en diastolische bloeddruk van baseline tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde dalingen van de systolische en diastolische bloeddruk hield aan gedurende de 4 jaar behandeling met ambrisentan in het langlopende open ARIES E-onderzoek.

Er zijn geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddelinteractieonderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de onderzoeken ARIES-E en AMB222, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Er waren bij deze patiënten geen additionele redenen tot zorg wat betreft de veiligheid.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblind, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met een werkzaam vergelijkingsmiddel (AMB112565/AMBITION) uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen

enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALAT- en ASAT-waarden >2xULN bij baseline werden eveneens uitgesloten van deelname.

Bij de baseline was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan het onderzoek bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:

- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende klinische langetermijnrespons

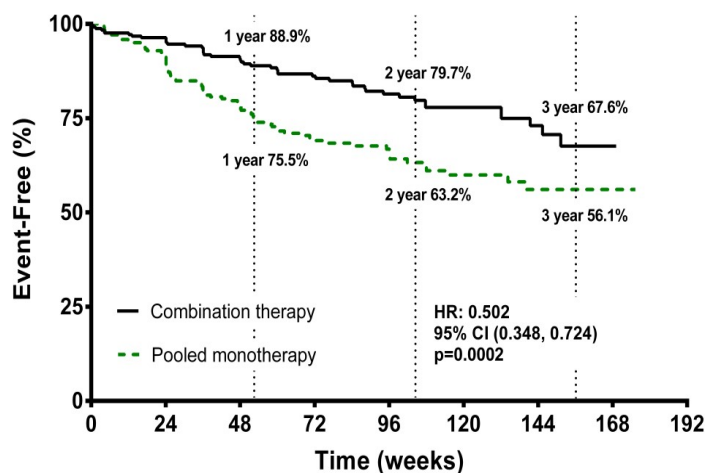
De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij baseline hadden patiënten WHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de vaakst voorkomende ziekteoorzaak in de onderzoekspopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoening (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde enkelvoudige congenitale hartafwijking (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden bij baseline een gemiddelde afstand op de 6MWT van 353 meter.

Uitkomst eindpunten

Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazardratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,348 tot 0,724; p=0,0002) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en Tabel 1]. Het behandel-effect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekteoorzaak (IPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1

Time to Clinical Failure



Number at risk:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Time to Clinical Failure = tijd tot klinisch falen

Event-Free (%) = Het percentage personen dat geen gebeurtenis van klinisch falen heeft meegemaakt

Time (weeks) = Tijd (in weken)

Number at risk = Aantal at risk

Combination = Combinatie

Pooled monotherapy = Gepoolde monotherapie

Tabel 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Gepoolde monotherapie (N=247)	Ambrisentan monotherapie (N=126)	Tadalafil monotherapie (N=121)
Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Klinisch falen, aant. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazardratio (95% BI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-waarde, Log-ranktoets		0,0002	0,0004	0,0045
Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Overlijden (alle oorzaken)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ziekenhuisopname voor verergering PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Ziekteprogressie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Onbevredigende klinische langetermijnrespons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld)				
Eerste ziekenhuisopname, aant. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% BI)		0,372	0,323	0,442
P-waarde, Log-ranktoets		0,0002	<0,0001	0,0124

Secundaire eindpunten

Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

Secundaire Eindpunten (verandering vanaf baseline tot week 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monotherapie gepoold	Verskil en Betrouwbaarheids-interval	p-waarde
NT-proBNP (% reductie)	-67,2	-50,4	% verschil -33,8; 95% BI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% BI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWT (meters, mediane verandering)	49,0	23,8	22,75m; 95% BI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een onderzoek uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Dit onderzoek werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden (ARTEMIS-IPV-onderzoek). In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische dosisbereik. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met een hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van

ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het bereik van 0,2-20 microgram/ml.

Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan α_1 -zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt gegluconideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) tot ambrisentangluconide (13%). Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 tot 4-hydroxymethylambrisentan (21%), dat verder wordt gegluconideerd tot 4-hydroxymethylambrisentangluconide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethylambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan van ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4-hydroxymethylambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In-vitrogegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 μ M resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteiwitten zoals P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP bij klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, P-gp- of BSEP-eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de in-vitrogegevens erop dat ambrisentan bij klinisch relevante concentraties (plasma- C_{max} tot 3,2 μ M) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of op transport via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosis warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosis sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis tadalafil en de effecten bij steady state van tadalafil (40 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant

effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de $AUC_{(0-\infty)}$ en C_{max} waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De C_{max} en de $AUC_{(0-t)}$ van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek bij steady state van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan $AUC_{(0-\infty)}$ (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen, waarschijnlijk door een rifampicine-gemedieerde remming van OATP. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudige doses ambrisentan resulteerden in een kleine toename van digoxine wat betreft AUC_{0-last} , de dalconcentraties en een 29% toename in de digoxine C_{max} . De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doses ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen toediening van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 μ g) en norethisteron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethisteron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14 %). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethisteron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisering door de lever en/of metabolisering buiten de lever om. Ongeveer 22% van een oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De eliminatiehalfwaardetijd in plasma bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale populaties

Gebaseerd op de resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatiefarmacokinetische analyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Voorzichtigheid moet echter worden betracht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De belangrijkste metabole routes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie via de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatiefarmacokinetische analyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met een doorsneepatiënt met een bilirubinewaarde van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogde bilirubinewaarde van 4,5 mg/dl een ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde waarden van leveraminotransferasen ($>3xULN$) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren bij blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan bij honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeebeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in-vivo*-onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibroadenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisentan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen in toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de beweeglijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen van de grote vaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisfenoidbeen, en het voorkomen van de navelstrengader aan de linkerkant van de urineblaas in plaats van aan de rechterkant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de dracht tot en met de lactatieperiode veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

Bij jonge ratten die eenmaal daags oraal ambrisentan toegediend kregen tijdens postnatale dag 7 tot 26, 36 of 62, trad een daling van het hersengewicht (-3% tot -8%) zonder morfologische of neurologische gedragsveranderingen op nadat ademhalingsgeluiden, apneu en hypoxie werden waargenomen. Deze effecten traden op bij blootstellingen van ongeveer 1,8 tot 7 maal de blootstelling bij kinderen bij 10 mg (leeftijd 9 tot 15 jaar), op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevinding voor de pediatrie populatie is niet volledig begrepen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactose
microkristallijne cellulose (E460i)
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat (E570)

Filmomhulling

polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
titaniumdioxide (E171)
macrogol
talk (E553b)
allurarood AC aluminiumlak (E129)
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten met 30 filmomhulde tabletten en eenheidsdosisblisterverpakkingen van 30 x 1 of 60 x 1 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

**A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN
HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

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

of

Mylan Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoche, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Hoche,
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal het distributieplan overeenkomen met de nationale bevoegde instanties voorafgaand aan het op de markt brengen van het geneesmiddel in ieder gebied, en zal zorgen dat alle patiënten die Ambrisentan Mylan gebruiken beschikken over het relevante voorlichtingsmateriaal.

- Patiëntenherinneringskaart

De patiëntenherinneringskaart dient de volgende informatie te bevatten:

- dat Ambrisentan Mylan teratogeen is bij dieren;
- dat zwangere vrouwen Ambrisentan Mylan niet mogen gebruiken;
- dat vrouwen die zwanger kunnen worden een betrouwbare anticonceptiemethode moeten gebruiken;
- dat maandelijks zwangerschapstesten tijdens de behandeling nodig zijn;
- dat regelmatige controle van de leverfunctie nodig is omdat Ambrisentan Mylan leverschade zou kunnen veroorzaken.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg ambrisentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en allurarood AC aluminiumlak (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ambrisentan 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg ambrisentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en allurarood AC aluminiumlak (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
60x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ambrisentan 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tabletten Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ambrisentan Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ambrisentan Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ambrisentan Mylan bevat de werkzame stof ambrisentan. Het behoort tot de groep geneesmiddelen die antihypertensiva wordt genoemd (waarmee een hoge bloeddruk wordt behandeld).

Het wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen te behandelen. PAH is een hoge bloeddruk in de bloedvaten (de longslagaders) waardoorheen bloed van het hart naar de longen stroomt. Bij mensen met PAH worden deze slagaders nauwer, zodat het hart harder moet werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor voelen mensen zich vermoeid, duizelig en kortademig.

Dit middel verwijdt de longslagaders, zodat het hart het bloed er gemakkelijker doorheen kan pompen.

Dit verlaagt de bloeddruk en geeft een verlichting van de verschijnselen.

Dit middel kan ook worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- **U bent zwanger, u wilt zwanger worden of u zou zwanger kunnen worden** doordat u geen betrouwbaar voorbehoedsmiddel gebruikt. Lees de informatie onder de kop 'Zwangerschap'.
- U geeft **borstvoeding**; lees de informatie onder de kop 'Borstvoeding'.
- U heeft een **leveraandoening**. Bespreek met uw arts of dit geneesmiddel geschikt is voor u.
- U heeft **littekens op de longen** door onbekende oorzaak (idiopathische pulmonale fibrose).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- leverproblemen heeft
- bloedarmoede heeft (een verminderd aantal rode bloedcellen)
- zwelling heeft van de handen, de enkels of de voeten veroorzaakt door vocht (*perifeer oedeem*)
- een longziekte heeft waarbij de aderen in de longen verstopt zitten (*pulmonaire veno-occlusieve ziekte*)

Uw arts zal besluiten of dit middel geschikt is voor u.

Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden

Voordat u start met het gebruik van dit middel, en tijdens het gebruik na bepaalde periodes, zal uw arts bloed afnemen om te controleren:

- of u bloedarmoede heeft
- of uw lever goed werkt

→ Het is belangrijk dat u regelmatig deze bloedtesten ondergaat zo lang u dit middel gebruikt.

Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt zijn onder meer:

- afgenomen eetlust
- misselijkheid
- overgeven (braken)
- hoge temperatuur (koorts)
- pijn in uw maag (bovenbuik)
- geelverkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht)
- donker gekleurde urine
- een jeukende huid

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is:

→ **vertel het direct aan uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ambrisentan Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden

gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosering van dit middel aanpast als u start met het gebruik van ciclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na transplantaties of om psoriasis te behandelen).

Als u rifampicine gebruikt (een antibioticum dat wordt gebruikt om ernstige infecties te behandelen) zal uw dokter u regelmatig controleren als u start met het gebruik van dit middel.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt om PAH te behandelen (bijvoorbeeld iloprost, epoprostenol of sildenafil), moet uw arts u misschien extra controleren.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een of meer van deze middelen gebruikt.

Zwangerschap

Dit middel kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die voor, tijdens of vlak na de behandeling zijn verwekt.

→ **Als u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een betrouwbaar voorbehoedsmiddel** terwijl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

→ **Neem dit middel niet in als u zwanger bent of zwanger wilt worden.**

→ **Als u zwanger wordt of zwanger denkt te zijn** tijdens het gebruik van dit middel, **neem dan direct contact op met uw arts.**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u start met het gebruik van dit middel en dit regelmatig te herhalen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

→ **Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit middel.** Bespreek dit met uw arts.

Vruchtbaarheid

Als u een man bent die dit middel gebruikt, is het mogelijk dat dit geneesmiddel leidt tot een lager aantal spermacellen. Als u hierover vragen of zorgen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen geven, zoals lage bloeddruk, duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4), die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of op uw vermogen machines te bedienen. De verschijnselen van uw aandoening kunnen er ook voor zorgen dat u zich niet goed genoeg voelt om auto te rijden of machines te bedienen.

→ **Rijd geen auto en bedien geen machines als u zich niet goed voelt.**

Ambrisentan Mylan tabletten bevatten lactose en allurarood (E129)

Ambrisentan Mylan tabletten bevatten kleine hoeveelheden van een suiker genaamd lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt:

→ **neem dan contact op met uw arts** voordat u dit middel gaat gebruiken.

Ambrisentan Mylan tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags één 5 mg tablet. Uw arts kan besluiten uw dosering te verhogen naar 10 mg eenmaal daags.

Neem, als u ciclosporine A gebruikt, niet meer dan één 5 mg tablet eenmaal daags.

Hoe wordt dit middel ingenomen?

Het is het beste om uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Breek de tablet niet door, vermaal de tablet niet en kauw niet op de tablet. Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, loopt u meer risico op bijwerkingen zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, misselijkheid of lage bloeddruk waardoor u licht in het hoofd kunt raken:

→ **Vraag uw arts of apotheker om advies** als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem de tablet dan in zodra u dit bemerkt. De volgende tablet neemt u op het gebruikelijke tijdstip in.

→ **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Stop niet met het gebruik van dit middel zonder dit met uw arts te bespreken.

Dit middel moet u blijven innemen om uw PAH onder controle te houden.

→ **Stop niet met het gebruik van dit middel tenzij u dit met uw dokter heeft afgesproken.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Klachten waarop u en uw arts bedacht moeten zijn:

Allergische reacties

Deze bijwerking komt vaak voor (bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers). U kunt last krijgen van uitslag of jeuk en zwelling (meestal van het gezicht, de lippen, de tong of de keel) die moeilijkheden met ademen of slikken kan veroorzaken.

Zwelling (oedeem), in het bijzonder van de enkels en voeten

Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij **meer dan 1 op 10** gebruikers).

Hartfalen

Dit komt doordat het hart niet genoeg bloed rondpompt, wat kortademigheid, extreme vermoeidheid en zwelling van de enkels en benen veroorzaakt. Deze bijwerking komt vaak voor (bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers).

Anemie of bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedcellen)

Dit is een afwijking van het bloed die vermoeidheid, zwakte, kortademigheid en zich algeheel niet lekker voelen kan veroorzaken. Soms is hiervoor een bloedtransfusie nodig. Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers).

Hypotensie (lage bloeddruk)

Dit kan een licht gevoel in het hoofd veroorzaken. Deze bijwerking komt vaak voor (bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers).

→ **Neem direct contact op met uw arts** als u een van deze bijwerkingen krijgt of als ze plotseling optreden nadat u dit middel heeft ingenomen.

Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig onderzocht wordt, om te controleren of u geen bloedarmoede heeft en of uw lever goed werkt. **Lees in ieder geval ook de informatie in rubriek 2** onder de kopjes ‘Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden’ en ‘Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt’.

Andere bijwerkingen zijn onder meer

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
- verergering van kortademigheid vlak na het starten met het gebruik van dit middel
- een loopneus of een verstopte neus, zwelling van de slijmvliezen van of pijn in de bijholten
- misselijkheid
- diarree
- zich moe voelen

In combinatie met tadalafil (een ander geneesmiddel tegen PAH) naast de hierboven

genoemde bijwerkingen:

- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- pijn/ongemak op de borst

Vaak voorkomende bijwerkingen

- wazig zien of andere veranderingen in het gezichtsvermogen
- flauwvallen
- afwijkende resultaten van de leverfunctiewaarden in bloedtesten
- een loopneus
- verstopping (obstipatie)
- pijn in uw maag (bovenbuik)
- pijn/ongemak op de borst
- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- zich zwak voelen
- bloedneus
- huiduitslag

In combinatie met tadalafil

In aanvulling op het bovenstaande, met uitzondering van afwijkende bloedtestresultaten voor de leverfunctie:

- suizen in de oren (tinnitus), alleen bij gebruik van de combinatiebehandeling

Soms voorkomende bijwerkingen

- leverschade
- ontsteking van de lever veroorzaakt door de eigen afweer van het lichaam (*auto-immunhepatitis*)

In combinatie met tadalafil

- plotseling gehoorverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze

worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is ambrisentan.
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg of 10 mg.

De andere stoffen in dit middel zijn: lactose, zie rubriek 2, “Ambrisentan Mylan bevat lactose”, microkristallijne cellulose (E460i), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat (E570), polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd), titaniumdioxide (E171), macrogol/PEG, talk (E553b), allurarood (E129), zie rubriek 2, “Ambrisentan Mylan bevat allurarood (E129)”, indigokarmijn (E132).

Hoe ziet Ambrisentan Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ambrisentan Mylan 5 mg filmomhulde tablet (tablet) is een roze, ronde, biconvexe tablet met de markering “M” aan de ene zijde en “AN” aan de andere zijde.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmomhulde tablet (tablet) is een roze, capsulevormige tablet met de markering “M” aan de ene zijde en “AN1” aan de andere zijde.

Ambrisentan Mylan is verkrijgbaar als 5 mg en 10 mg filmomhulde tabletten in verpakkingen van 30 tabletten en eenheidsdosisblisterverpakkingen van 30x1 of 60x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant

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

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoehe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Hoehe, Duitsland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: (0)8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).