

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg ambrisentan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder ca. 26 mg laktose og 10 mikrogram allurarød AC aluminiumslake

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med «M» på den ene siden og «AN» på den andre siden, ca. 5,7 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ambrisentan Mylan er indisert til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i WHO funksjonsklasse (FC) II til III, inkludert bruk i kombinasjonsbehandling (se pkt 5.1). Effekt er vist ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med bindevevssykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Ambrisentan monoterapi

Ambrisentan Mylan skal tas oralt med en startdose på 5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg daglig, avhengig av klinisk respons og toleranse.

Ambrisentan i kombinasjon med tadalafil

Når brukt i kombinasjon med tadalafil bør Ambrisentan Mylan titreres til 10 mg én gang daglig.

I AMBITION-studien fikk pasientene 5 mg ambrisentan daglig de første 8 ukene før de ble titrert opp til 10 mg, avhengig av toleranse (se pkt. 5.1). Når brukt sammen med tadalafil ble pasientene startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Avhengig av toleranse ble dosen av tadalafil økt til 40 mg etter 4 uker, og dosen av ambrisentan ble økt til 10 mg etter 8 uker. Dette ble gjennomført for mer enn 90 % av pasientene. Dosene kunne også reduseres avhengig av toleranse.

Begrensede data antyder at brå seponering av ambrisentan ikke er assosiert med «rebound» forverring av PAH.

Dosen ambrisentan bør begrenses til 5 mg én gang daglig dersom ciklosporin A administreres samtidig, og pasienten bør monitoreres nøye (se pkt. 4.5 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det er begrenset erfaring med bruk av ambrisentan hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min). Behandling skal initieres med forsiktighet i denne populasjonen. Særlig hensyn skal tas dersom dosen økes til 10 mg ambrisentan.

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan har ikke vært undersøkt hos individer med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Fordi ambrisentan hovedsakelig metaboliseres ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminasjon i galle, kan nedsatt leverfunksjon forventes å øke eksponering (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Ambrisentan må derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant økte leveraminotransferaser (større enn 3 ganger den øvre normalgrensen (Upper Limit of Normal) (>3xULN); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ambrisentan hos barn og ungdom under 18 år er ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 5.3 angående data tilgjengelig på unge dyr).

Administrasjonsmåte

Tabletten bør svelges hel og kan tas med eller uten mat. Tabletten bør ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Fertile kvinner som ikke bruker pålitelig prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amming (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).

Utgangsverdier av leveraminotransferaser (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) >3xULN (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ambrisentan er ikke blitt undersøkt hos et tilstrekkelig antall pasienter til å klarlegge nytte/risikobalansen ved WHO funksjonsklasse I PAH.

Effekt av ambrisentan som monoterapi er ikke klarlagt hos pasienter med WHO funksjonsklasse IV PAH. Anbefalt behandling ved den alvorligste fasen av sykdommen (f.eks. epoprostenol) bør vurderes hvis den kliniske tilstanden forverres.

Leverfunksjon

Unormal leverfunksjon har vært assosiert med PAH. Kasuistikker i overensstemmelse med autoimmun hepatitt, inkludert mulig forverring av underliggende autoimmun hepatitt, leverskade og økning av leverenzymmer potensielt relatert til behandling har vært observert med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Leveraminotransferaser (ALAT og ASAT) bør derfor evalueres før behandlingsstart av ambrisentan. Behandling bør ikke startes hos pasienter med utgangsverdier av ALAT og/eller ASAT $>3xULN$ (se pkt. 4.3).

Pasienter bør monitoreres for tegn til leverskade og månedlig monitorering av ALAT og ASAT er anbefalt. Ambrisentanbehandling bør avsluttes hvis pasienter utvikler vedvarende, uforklarlig, klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-økning, eller hvis ALAT- og/eller ASAT- økning medfølges av tegn eller symptomer på leverskade (f.eks. gulsott).

Hos pasienter uten kliniske symptomer på leverskade eller gulsott kan reintroduksjon av ambrisentan overveies etter beslutning om leverenzym-avvik. Råd fra spesialist i leversykdommer er anbefalt.

Hemoglobinkonsentrasjon

Reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit er blitt assosiert med endotelinreseptorantagonister (ERAer), inkludert ambrisentan. De fleste av disse reduksjonene ble påvist i løpet av de 4 første behandlingssukene. Deretter ble hemoglobinnivået vanligvis stabilisert. Gjennomsnittlig nedgang fra baseline (fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hemoglobinkonsentrasjoner vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i en åpen langtids forlengelsesstudie av de pivotale fase-3 studiene. I perioden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling med ambrisentan er ikke anbefalt hos pasienter med klinisk signifikant anemi. Det anbefales at hemoglobin- og/eller hematokritnivåer kontrolleres ved behandling med ambrisentan, eksempelvis etter første behandlingsmåned, tredje behandlingsmåned og deretter periodisk i tråd med klinisk praksis. Hvis en klinisk signifikant reduksjon i hemoglobin eller hematokrit observeres, og andre årsaker er blitt ekskludert, bør dosereduksjon eller seponering vurderes. Forekomsten av anemi var økt når ambrisentan ble gitt i kombinasjon med tadalafil (15 % bivirkningsfrekvens), sammenlignet med forekomsten av anemi når ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 7 % og 11 %).

Væskeretensjon

Perifert ødem er blitt observert med ERAer inkludert ambrisentan. I kliniske studier med ambrisentan var de fleste tilfeller av perifert ødem av mild til moderat alvorlighet, men kan forekomme oftere og mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år. Perifert ødem ble rapportert hyppigere med 10 mg ambrisentan i kortvarige kliniske studier (se pkt. 4.8).

I noen tilfeller har intervensjon med et diuretikum eller sykehusinnleggelse for antiødembehandling eller ikke-kompensatorisk hjertesvikt vært nødvendig. Hvis pasienten har preeksisterende væskeretensjon, bør dette behandles før behandling med ambrisentan initieres.

Hvis klinisk signifikant væskeretensjon utvikles under behandling med ambrisentan, med eller uten assosiert vektøkning, bør videre utredning foretas for å fastslå årsaken, som ambrisentan eller underliggende hjertesvikt, samt eventuelt behov for bestemt behandling eller seponering av ambrisentanbehandling. Forekomsten av perifert ødem var økt når ambrisentan ble gitt samtidig med tadalafil (45 % bivirkningsfrekvens), sammenlignet med forekomsten av perifert ødem når ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 38 % og 28 %). Forekomsten av perifert ødem var høyest den første måneden etter behandlingsstart.

Fertile kvinner

Behandling med Ambrisentan Mylan må ikke startes hos fertile kvinner med mindre resultat av graviditetstest før behandling er negativ og pålitelig prevensjon brukes. Konsultasjon med en gynekolog bør vurderes ved tvil om hvilke råd som skal gis den enkelte pasient vedrørende prevensjon. Ved behandling med ambrisentan anbefales månedlige graviditetstester (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal venookklusiv sykdom

Tilfeller av pulmonalt ødem er rapportert med vasodilaterende legemidler, slik som ERAer, ved samtidig bruk hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom. På grunnlag av dette bør sannsynligheten for pulmonal venookklusiv sykdom vurderes dersom pasienter med PAH utvikler akutt pulmonalt ødem ved ambrisentanbehandling.

Samtidig bruk med andre legemidler

Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjelpestoffer

Ambrisentan Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Ambrisentan Mylan inneholder azo-fargestoffet allurarød AC aluminiumslake (E129), som kan gi allergiske reaksjoner.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ambrisentan verken hemmer eller induserer fase I eller II metaboliserende enzymer ved klinisk relevante konsentrasjoner i ikke-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier. Dette tyder på lite potensial for ambrisentan å endre profilen av legemidler som metaboliseres slik.

Potensiell CYP3A4-induksjon av ambrisentan ble undersøkt hos friske frivillige, med resultater som tyder på ingen CYP3A4-induksjon.

Ciklosporin A

«Steady-state» ved samtidig bruk av ambrisentan og ciklosporin A resulterte i en 2 ganger økt eksponering for ambrisentan hos friske frivillige. Dette kan være på grunn av at ciklosporin A inhiberer transportører og metabolske enzymer involvert i farmakokinetikken av ambrisentan. Dosen ambrisentan bør derfor begrenses til 5 mg en gang daglig når det gis samtidig med ciklosporin A (se pkt. 4.2). Flere doser av ambrisentan hadde ingen effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Rifampicin

Samtidig behandling med rifampicin (en hemmer av organisk anion eksport pumpe (OATP), en sterk induser av CYP3A og 2C19 og en induser av P-gp og uridin-difosfat-glukosyltransferaser (UGTer)) ble assosiert med en forbigående økning (omtrent 2 ganger) av eksponering for ambrisentan etter de første dosene hos friske frivillige. På dag 8 viste imidlertid «steady-state»-administrering av rifampicin ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering. Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehemmere

Samtidig bruk av ambrisentan og en fosfodiesterasehemmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge er CYP3A4-substrater), hos friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til ambrisentan eller fosfodiesterasehemmerne (se pkt. 5.2).

Annen målrettet PAH-behandling

Effekt og sikkerhet av ambrisentan ved samtidig bruk av annen PAH-behandling (f.eks. prostanoider og stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase), er ikke spesifikt blitt undersøkt i kontrollerte kliniske studier hos PAH-pasienter (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke legemiddelinteraksjoner med stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase eller prostanoider er forventet basert på kjente biotransformasjonsdata (se pkt. 5.2). Det er imidlertid ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier med disse legemidlene. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig bruk.

Orale prevensjonsmidler

I en klinisk studie med friske frivillige hadde ikke «steady-state»-doserings med ambrisentan 10 mg én gang daglig signifikant innvirkning på enkeltdose-farmakokinetikken til etinyløstradiol- og noretindronkomponenter i prevensjonsmidler av kombinasjonstypen (se pkt. 5.2). Basert på denne farmakokinetikkstudien vil det ikke forventes at ambrisentan signifikant påvirker eksponeringen for østrogen- eller progestogenbaserte prevensjonsmidler.

Warfarin

Ambrisentan hadde ingen effekter på «steady-state» farmakokinetikk og antikoagulerende virkning av warfarin i en studie med friske frivillige (se pkt. 5.2). Warfarin hadde heller ingen signifikante effekter på farmakokinetikken av ambrisentan. I tillegg hadde ambrisentan ingen samlet effekt på ukentlig warfarin antikoagulerende dose, protrombintid (PT) og international normalized ratio (INR) hos pasienter.

Ketokonazol

«Steady-state»-administrasjon av ketokonazol (sterk hemmer av CYP3A4) resulterte ikke i klinisk signifikant økning i eksponering for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Effekt av ambrisentan på xenobiotiske transportører

In vitro har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert P-glykoprotein (Pgp), brystkreftr resistensprotein (BCRP), multi-drug resistensrelatert protein 2 (MRP2), gallesalt eksportpumpe (BSEP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumavhengige taurokolat kotransporterende polypeptidet (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for Pgp-mediert effluks.

In vitro-studier i hepatocytter fra rotter viste også at ambrisentan ikke induerte uttrykkelse av Pgp, BSEP eller MRP2-proteiner.

«Steady-state»-administrasjon av ambrisentan hos friske frivillige hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dose farmakokinetikken til digoksin, et substrat for Pgp (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med ambrisentan må ikke initieres hos fertile kvinner med mindre resultat av en graviditetstest før behandling er negativ og det benyttes pålitelig prevensjon. Månedlige graviditetstester anbefales under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist at ambrisentan er teratogent. Data fra mennesker mangler.

Kvinner som bruker ambrisentan må informeres om risikoen for fosterskade, og annen behandling bør initieres hvis graviditet forekommer (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om ambrisentan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av ambrisentan i melk er ikke blitt studert hos dyr. Amming er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker ambrisentan (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Utvikling av testikulær tubulær atrofi hos hann-dyr har blitt satt i sammenheng med kronisk bruk av ERAer, inkludert ambrisentan (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble funnet tydelig evidens for skadelige effekter på antallet spermier ved langtidsbruk av ambrisentan i ARIES-E-studien, var kronisk bruk av ambrisentan assosiert med endringer i spermatogenesemarkører. Det ble observert en reduksjon i plasma inhibin-B konsentrasjon og en økning i plasma FSH konsentrasjon. Effekten på human mannlig fertilitet er ikke kjent, men en forringelse av spermatogenesisen kan ikke utelukkes. Kronisk bruk av ambrisentan var ikke assosiert med endring av plasmatestosteron i kliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ambrisentan har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens kliniske status og ambrisentans bivirkningsprofil (som hypotensjon, svimmelhet, asteni, fatigue) må tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive ferdigheter (se pkt. 4.8). Pasienter må være oppmerksomme på hvordan de kan påvirkes av ambrisentan før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av ambrisentan som monoterapi og/eller i kombinasjonsbehandling, er blitt evaluert i kliniske studier med mer enn 1200 PAH-pasienter (se pkt. 5.1). Bivirkninger identifisert fra data fra 12 ukers placebokontrollerte kliniske studier er inkludert under, sortert etter organclassesystem og frekvens.

Informasjon fra ikke-placebokontrollerte studier av lengre varighet (ARIES-E og AMBITION (kombinasjon med tadalafil)) er også inkludert nedenfor. Det ble ikke identifisert noen tidligere ukjente bivirkninger ved langtidsbehandling eller for ambrisentan i kombinasjon med tadalafil. Ved

lengre observasjon i ikke-kontrollerte studier (gjennomsnittsobservasjon 79 uker) ligner sikkerhetsprofilen de funn som er observert i korttidsstudier. Data fra rutinemessig legemiddelovervåkning er også presentert.

Perifert ødem, væskeretensjon og hodepine (inkludert sinushodepine, migrene) var de vanligste bivirkningene som ble observert ved behandling med ambrisentan. Den høyeste dosen (10 mg) var assosiert med en høyere forekomst av disse bivirkningene, og perifert ødem viste en tendens til å være mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år i kortvarige kliniske studier (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Frekvens er definert som: Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjelden ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). For doserelaterte bivirkninger reflekterer frekvenskategorien høyeste dose av ambrisentan. Frekvenskategorier redegjør ikke for andre faktorer, inkludert varierende studielengde, allerede etablerte tilstander og pasientens utgangskaraktistikk. Frekvenskategorier for bivirkninger basert på erfaringer fra klinisk utprøving reflekterer ikke nødvendigvis frekvens av bivirkninger som forekommer ved normal klinisk praksis. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	Ambrisentan (ARIES-C og etter markedsføring)	Ambrisentan (AMBITION og ARIES-E)	Kombinasjon med tadalafil (AMBITION)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			
Anemi (hemoglobin- /hematokritsenkning)	Vanlig ¹	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
Hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. angioødem, utslett, kløe)	Mindre vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
Hodepine (inkludert sinushodepine, migrene)	Svært vanlig ²	Svært vanlig	Svært vanlig
Svimmelhet	Vanlig ³	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Øyesykdommer</i>			
Uskarpt syn, svekket syn	Ikke kjent ⁴	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			
Tinnitus	IR	IR	Vanlig
Plutselig hørselstap	IR	IR	Mindre vanlig
<i>Hjertesykdommer</i>			
Hjertesvikt	Vanlig ⁵	Vanlig	Vanlig
Palpitasjoner	Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Karsykdommer</i>			
Hypotensjon	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Rødme	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig
Synkope	Mindre vanlig ³	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
Epistakse	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Dyspné	Vanlig ^{3,6}	Svært vanlig	Svært vanlig

Øvre luftveistetthet (f.eks. nasal, sinus), sinusitt, nasofaryngitt, rhinitt	Vanlig ⁷		
Nasofaryngitt		Svært vanlig	Svært vanlig
Sinusitt, rhinitt		Vanlig	Vanlig
Nesetetthet		Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
Kvalme, oppkast, diaré	Vanlig ³		
Kvalme		Svært vanlig	Svært vanlig
Oppkast		Vanlig	Svært vanlig
Diaré		Svært vanlig	Svært vanlig
Abdominale smerter	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Obstipasjon	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			
Leverskade (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig ^{3,8}	IR	IR
Autoimmun hepatitt (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig ^{3,8}	IR	IR
Økt nivå av levertransaminaser	Vanlig ³	IR	IR
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
Utslett	IR	Vanlig ⁹	Vanlig ⁹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
Perifert ødem, væskeretensjon	Svært vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
Brystmerter/ubehag	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig
Asteni	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Fatigue	Vanlig ³	Svært vanlig	Svært vanlig

IR – ikke rapportert

¹ Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

² Hyppigheten av hodepine synes større med 10 mg ambrisentan.

³ Data fra rutinemessig legemiddelovervåking og frekvenser basert på placebokontrollert klinisk utprøving.

⁴ Data fra rutinemessig legemiddelovervåking.

⁵ Flesteparten av de rapporterte tilfellene av hjertesvikt var assosiert med væskeretensjon. Data fra rutinemessig legemiddelovervåking, frekvenser basert på statistisk modellering av placebokontrollerte kliniske utprøvningsdata.

⁶ Det har vært rapportert tilfeller av forverret dyspné med ukjent årsak kort tid etter oppstart av ambrisentanbehandling.

⁷ Forekomst av nesetetthet var doserelatert ved ambrisentanbehandling.

⁸ Det har vært rapportert tilfeller av autoimmun hepatitt, inkludert tilfeller med forverring av autoimmun hepatitt, og leverskade under behandling med ambrisentan.

⁹ Utslett inkluderer erytematøst utslett, generalisert utslett, papuløst og kløende utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert hemoglobin

I perioden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.4). Hyppigheten av redusert hemoglobin (anemi) var høyere med 10 mg ambrisentan. I løpet av 12 uker lange, placebokontrollerte fase 3 kliniske utprøvinger ble gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon redusert hos pasienter i ambrisentan-gruppene. Reduksjoner ble sett så tidlig som uke 4 (reduksjon på 0,83 g/dl); gjennomsnittlige endringer fra utgangsverdien stabiliserte seg tilsynelatende over de påfølgende 8 ukene. Totalt 17 pasienter (6,5 %) i behandlingsgruppene med ambrisentan hadde hemoglobinreduksjon ≥ 15 % fra utgangsverdien, og som falt under den nedre normalgrensen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring mangler hos PAH pasienter med daglig dose ambrisentan større enn 10 mg. Hos friske frivillige var enkeltdoser på 50 og 100 mg (5 til 10 ganger maksimal anbefalt dose) assosiert med hodepine, rødme, svimmelhet, kvalme og nesetetthet.

Grunnet virkningsmekanismen kan en overdose ambrisentan potensielt forårsake hypotensjon (se pkt. 5.3). I tilfeller av uttalt hypotensjon kan aktiv kardiovaskulær støtte være nødvendig. Intet spesifikt antidot er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan, i propionsyreklassen, er en oralt aktiv ERA, selektiv for endotelin A-reseptoren (ET_A). Endotelin utgjør en signifikant rolle i patofysiologien av PAH.

Ambrisentan er en potent (K_i 0,016 nM) og svært selektiv ET_A-antagonist (omtrent 4000 ganger mer selektiv for ET_A sammenliknet med ET_B).

Ambrisentan blokkerer ET_A-reseptorer, som hovedsakelig er lokalisert i vaskulære glatte muskelceller og i hjertemuskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivering av budbringersystemer («second messenger»), som resulterer i vasokonstriksjon og glatt muskelcelleproliferasjon.

Selektiviteten av ambrisentan for ET_A over ET_B-reseptorer forventes å beholde ET_B-reseptormediert produksjon av vasodilatorene nitrogenoksid og prostacyclin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført to randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte fase 3 pivotale studier (ARIES-1 og 2). ARIES-1 omfattet 201 pasienter og sammenlignet ambrisentan 5 mg og 10 mg med placebo. ARIES-2 omfattet 192 pasienter og sammenlignet ambrisentan 2,5 mg og 5 mg med placebo. I begge studiene ble ambrisentan gitt i tillegg til pasientenes eksisterende behandling, som kunne omfatte en kombinasjon av digoksin, antikoagulantia, diuretika, oksygen og vasodilatorer (kalsiumantagonister, ACE-hemmere). Inkluderte pasienter hadde IPAH eller PAH assosiert med bindevevssykdom (PAH-CTD). Majoriteten av pasientene hadde symptomer i WHO funksjonsklasse II (38,4 %) eller klasse III (55,0 %). Pasienter med allerede etablert leversykdom (cirrhose eller klinisk signifikant økte aminotransferaser) og pasienter som brukte annen målrettet behandling mot PAH (eksempelvis prostanoider), ble ekskludert. Hemodynamiske parametre ble ikke utredet i disse studiene.

Det primære endepunktet definert for fase 3-studiene var forbedring i treningskapasitet vurdert ved endring fra utgangspunktet i 6 minutter gådistanse (6MWD) ved 12 uker. I begge studiene resulterte behandling med ambrisentan i signifikante forbedringer i 6MWD for hver av ambrisentandosene.

Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 sammenlignet med utgangspunktet, var 30,6 m (95 % KI): 2,9 til 58,3; p=0,008) og 59,4 m (95 % KI: 29,6 til 89,3;

p<0,001) for 5 mg-gruppen i henholdsvis ARIES-1 og 2. Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 hos pasienter i 10 mg gruppen i ARIES-1 var 51,4 m (95 % KI: 26,6 til 76,2; p <0,001).

En prespesifisert kombinert analyse av fase 3-studiene (ARIES-C) ble utført. Den placebojusterte gjennomsnittlige forbedringen i 6MWD var 44,6 m (95 % KI: 24,3 til 64,9; p<0,001) for 5 mg-dosen og 52,5 m (95 % KI: 28,8 til 76,2; p<0,001) for 10 mg-dosen.

I ARIES-2 forsinket ambrisentan (gruppe med kombinert dose) signifikant tiden til klinisk forverring av PAH sammenlignet med placebo (p<0,001). Hazard ratio viste 80 % reduksjon (95 % KI: 47 % til 92 %). Målingen inkluderte død, lungetransplantasjon, sykehusinnleggelse for PAH, atrial septostomi, tillegg av andre PAH-preparater og kriterier for å trekke seg tidlig fra studien. En statistisk signifikant økning på SF-36 Health Survey fysisk funksjonsskala ($3,41 \pm 6,96$) ble observert for den sammenslåtte dosegruppen sammenlignet med placebo ($-0,20 \pm 8,14$, p=0,005). Behandling med ambrisentan førte til en statistisk signifikant forbedring i Borg Dyspnea Index (BDI) ved uke 12 (placebojustert BDI på -1,1 (95 % KI: -1,8 til -0,4; p=0,019, sammenslått dosegruppe)).

Langtidsdata

Pasienter inkludert i ARIES-1 og 2 kunne delta i en åpen langtids forlengelsesstudie ARIES-E (n=383). Den kombinerte gjennomsnittlige behandlingstiden var rundt 145 ± 80 uker, og maksimal behandlingstid var rundt 295 uker. De viktigste primærendepunktene i denne studien var forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger assosiert med langtidsbehandling med ambrisentan, inkludert serum LFTer. Funnene i denne studien, med hensyn til sikkerhet ved langtidsbehandling med ambrisentan, var generelt i overensstemmelse med det som ble observert i de placebokontrollerte studiene på 12 uker.

Den observerte sannsynligheten for overlevelse hos pasienter som fikk ambrisentan (gruppe med kombinert ambrisentandose) ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 93 %, 85 % og 79 %.

I en åpen studie (AMB222) ble ambrisentan undersøkt hos 36 pasienter for å evaluere forekomst av økte serum aminotransferasenivåer hos pasienter som tidligere hadde avsluttet annen ERA-behandling grunnet aminotransferase-avvik. I løpet av gjennomsnittlig 53 uker av behandling med ambrisentan hadde ingen av pasientene i studien en bekreftet ALAT >3xULN som krevde permanent behandlingsseponering. I løpet av denne perioden økte femti prosent av pasientene fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den samlede forekomsten av serum aminotransferase-avvik >3xULN i alle fase 2- og 3-studier (inkludert respektive åpne forlengelsesstudier) var 17 av 483 pasienter over en gjennomsnittlig behandlingstid på 79,5 uker. Dette er en hendelsesrate på 2,3 hendelser per 100 pasientår med eksponering for ambrisentan. I den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES-E var 2 års risiko 3,9 % for å få serum aminotransferaseøkning >3xULN hos pasienter behandlet med ambrisentan.

Klinisk tilleggsinformasjon

En forbedring av hemodynamiske parametre ble observert hos pasienter med PAH etter 12 uker (n=29) i en fase 2-studie (AMB220). Behandling med ambrisentan resulterte i en økning i gjennomsnittlig kardial indeks, reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk og reduksjon i gjennomsnittlig lungekarmotstand.

Reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk har vært rapportert ved ambrisentanbehandling. I placebokontrollerte kliniske studier med 12 ukers varighet var gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk fra baseline til behandlingsslutt hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES E.

Ingen effekter av klinisk betydning for farmakokinetikken av ambrisentan eller sildenafil ble sett i løpet av en interaksjonsstudie hos friske frivillige. Kombinasjonen ble godt tolerert. Antall pasienter som ble behandlet samtidig med ambrisentan og sildenafil i ARIES-E og AMB222 var henholdsvis 22 pasienter (5,7 %) og 17 pasienter (47 %). Det ble ikke identifisert ytterligere sikkerhetsbekymringer hos disse pasientene.

Klinisk effekt i kombinasjon med tadalafil

En multisenter, dobbeltblindet endepunkt-drevet fase 3-studie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) ble utført for å vurdere effekten av initial kombinasjon av ambrisentan og tadalafil vs. monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil hos 500 tidligere ubehandlede PAH-pasienter. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1:1 Ingen pasienter fikk kun placebo. Primæranalysen var kombinasjonsgruppen vs. de sammenslåtte monoterapi-gruppene. Støttende sammenligninger av kombinasjonsgruppen vs. de individuelle monoterapi-gruppene ble også gjort. Pasienter med signifikant anemi, væskeretensjon eller sjeldne retinasykdommer ble ekskludert iht. utprøvers kriterier. Pasienter med ALAT- og ASAT-verdier $>2 \times \text{ULN}$ ved baseline ble også ekskludert.

Ved baseline var 96 % av pasientene tidligere ubehandlet med PAH-spesifikk behandling, og median tid fra diagnose til inklusjon i studien var 22 dager. Pasientene ble startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil, og ble titrert til 40 mg tadalafil ved uke 4 og 10 mg ambrisentan ved uke 8, med mindre toleranseproblemer oppsto. Median dobbeltblindet behandlingstid for kombinasjonsbehandlingen var mer enn 1,5 år.

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av hendelse definert som terapivikt:

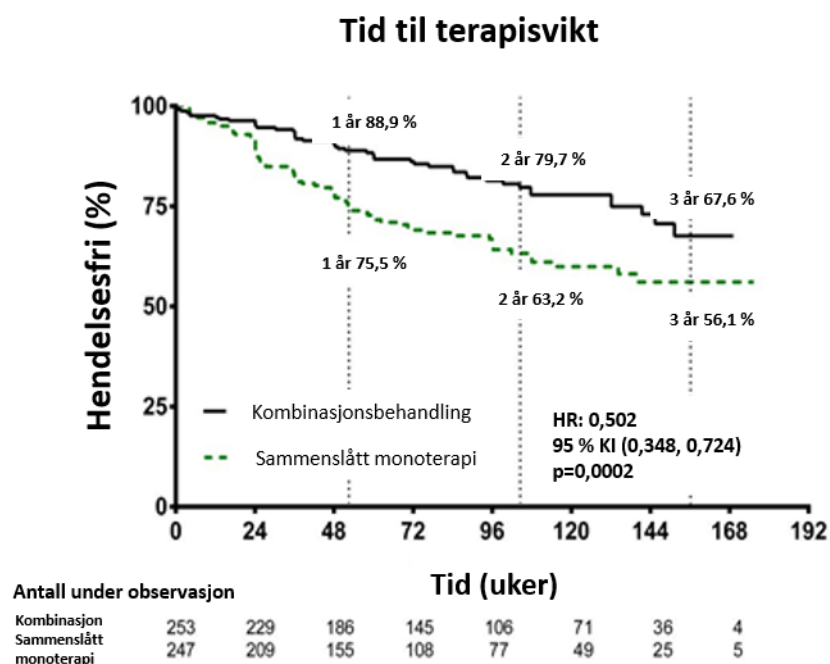
- død, eller
- sykehusinnleggelse pga. forverret PAH,
- sykdomsprogresjon,
- ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons.

Gjennomsnittsalderen i hele pasientgruppen var 54 år (standardavvik 15, variasjon 18–75 år). Pasientenes WHO funksjonsklasse ved baseline var II (31 %) og III (69 %). Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (56 %), etterfulgt av PAH assosiert med bindevevssykdom (37 %), legemiddel- eller toksinassosiert PAH (3 %), korrigert enkel medfødt hjertesykdom (2 %) og HIV (2 %). Pasienter i WHO funksjonsklasse II og III hadde en gjennomsnittlig 6MWD ved baseline på 353 meter.

Endepunkter

Kombinasjonsbehandlingen resulterte i en 50 % risikoreduksjon (hazard ratio (HR) 0,502, 95 % KI: 0,348 til 0,724, $p=0,0002$) for det sammensatte endepunktet terapivikt frem til siste evalueringsbesøk, når sammenlignet med de sammenslåtte monoterapi-gruppene (figur 1 og tabell 1). Behandlingseffekten ble drevet av en 63 % reduksjon i sykehusinnleggelser ved kombinasjonsbehandlingen, den ble vist tidlig og var vedvarende. Effekten av kombinasjonsbehandlingen på det primære endepunktet var i overensstemmelse med sammenligningen med individuelle monoterapier og på tvers av undergrupper av alder, etnisitet, geografisk region og etiologi (IPAH/HPAH og PAH-CTD). Effekten var signifikant for pasienter i både funksjonsklasse II og III.

Figur 1



Tabell 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapi sammenslått (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
Tid til første terapivikthendelse (bedømt)				
Terapivikt, antall (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95 % KI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-verdi, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Første terapivikthendelse (bedømt)				
Død (alle årsaker)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sykehusinnleggelse pga. forverret PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Sykdomsprogresjon	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Tid til første sykehusinnleggelse pga. forverret PAH (bedømt)				

Første sykehusinnleggelse, antall (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-verdi, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter ble undersøkt:

Tabell 2

Sekundære endepunkter (endring fra baseline til uke 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapi, sammenslått	Forskjell og konfidensintervall	p-verdi
NT-proBNP (% reduksjon)	-67,2	-50,4	% forskjell - 33,8; 95 % KI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
Prosentandel pasienter som oppnådde en tilfredsstillende klinisk respons ved uke 24	39	29	Oddsratio 1,56; 95 % KI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meter, median endring)	49,0	23,8	22,75 meter; 95 % KI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

En studie med 492 pasienter (ambrisentan N=329, placebo N=163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvor 11 % av pasientene hadde sekundær pulmonal hypertensjon (WHO gruppe 3) ble utført, men ble avsluttet før tiden da det ble oppdaget at det primære effektendepunktet ikke kunne oppnås (ARTEMIS-IPF-studien). 90 hendelser (27 %) av IPF-progresjon (inkludert lungerelatert sykehusinnleggelse) eller død ble observert i ambrisentangruppen sammenlignet med 28 hendelser (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan er derfor kontraindisert for pasienter med IPF med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ambrisentan absorberes raskt hos mennesker. Etter oral administrasjon oppnås maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) av ambrisentan ca. 1,5 time etter doseinntak hos både fastende og ikke-fastende. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC) øker doseproporsjonalt over området for terapeutisk dose. «Steady-state» nås vanligvis etter 4 dager med gjentatt dosering.

Påvirkning av mat ble undersøkt ved at ambrisentan ble administrert til friske frivillige ved fastende betingelser og med et fettriikt måltid. Resultatene indikerte at C_{max} ble redusert med 12 %, mens AUC

forble uendret. Reduksjonen i makskonsentrasjon er ikke klinisk signifikant og ambrisentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Ambrisentan er i stor grad bundet til plasmaproteiner. *In vitro*-binding av ambrisentan til plasmaproteiner var gjennomsnittlig 98,8 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,2-20 mikrogram/ml.

Ambrisentan er hovedsakelig bundet til albumin (96,5 %) og i mindre grad til surt α_1 glykoprotein.

Distribusjonen av ambrisentan inn i røde blodceller er lav med en gjennomsnittlig blod:plasma-rate på 0,57 og 0,61 hos henholdsvis menn og kvinner.

Biotransformasjon

Ambrisentan er et ikke-sulfonamid (propansyre) ERA.

Ambrisentan blir glukuronidert via flere UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S) og danner ambrisentan-glukuronid (13 %). Ambrisentan gjennomgår i tillegg oksidativ metabolisme, hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5 og CYP2C19. Det dannes 4-hydroksymetylambrisentan (21 %), som blir videre glukuronidert til 4-hydroksymetyl-ambrisentanglukuronid (5 %). Bindingsaffinitet av 4-hydroksymetyl-ambrisentan til human endotelinreseptor er 65 ganger mindre enn ambrisentan. Grunnet konsentrasjoner observert i plasma (omtrent 4 % i forhold til ambrisentan) forventes ikke 4-hydroksymetyl-ambrisentan å bidra til den farmakologiske aktiviteten til ambrisentan.

In vitro-data indikerer at ambrisentan ved 300 μ M resulterte i mindre enn 50 % hemming av UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (opptil 30 %) eller av cytokrom P450 enzymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (opptil 25 %). *In vitro* har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Videre induerte heller ikke ambrisentan uttrykkelse av MRP2, Pgp eller BSEP-proteiner i hepatocytter fra rotter. Samlet sett tyder *in vitro*-dataene på at ambrisentan ved klinisk relevante konsentrasjoner (plasma C_{max} opptil 3,2 μ M) ikke vil forventes å ha effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450 enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP.

Effekten av «steady-state» ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikk og farmakodynamikk av en enkeltdose warfarin (25 mg), målt som PT og INR, ble undersøkt hos 20 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin. Tilsvarende hadde samtidig administrering av warfarin ingen innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten av 7-dagers dosering av sildenafil (20 mg tre ganger daglig) på farmakokinetikk av en enkeltdose ambrisentan, og effekten av 7-dagers dosering av ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikk av en enkeltdose sildenafil ble undersøkt hos 19 friske frivillige. Med unntak av en 13 % økning i sildenafil C_{max} ved samtidig behandling med ambrisentan, var det ingen andre forandringer i de farmakokinetiske parametrene for sildenafil, N-desmetylsildenafil og ambrisentan. Denne svake økningen i sildenafil C_{max} anses ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan ved «steady-state» (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose tadalafil, og effekten av tadalafil ved «steady-state» (40 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose ambrisentan, ble studert hos 23 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tadalafil. Tilsvarende hadde samtidig administrering av tadalafil ingen innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten av gjentatt dosering av ketokonazol (400 mg én gang daglig) på farmakokinetikken av en enkeltdose 10 mg ambrisentan, ble undersøkt hos 16 friske frivillige. Eksponering for ambrisentan ble

målt $AUC_{(0-inf)}$ og C_{max} , som økte med henholdsvis 35 % og 20 %. Det er usannsynlig at denne eksponeringsendringen vil være av noen klinisk relevans og ambrisentan kan derfor administreres samtidig med ketokonazol.

Effekten av gjentatte doser ciklosporin A (100–150 mg to ganger daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken av ambrisentan (5 mg én gang daglig), og effekten av gjentatte doser ambrisentan (5 mg én gang daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken av ciklosporin A (100–150 mg to ganger daglig) ble studert hos friske frivillige. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ for ambrisentan økte (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig gjentatt dosering av ciklosporin A. Basert på disse endringene bør ambrisentandosen begrenses til 5 mg en gang daglig når det gis samtidig med ciklosporin A (se pkt. 4.2). Flere doser av ambrisentan hadde imidlertid ingen klinisk relevant effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Effekten av akutt og gjentakende dosering av rifampicin (600 mg én gang daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken til ambrisentan (10 mg én gang daglig) ble studert hos friske frivillige. Etter de initielle dosene av rifampicin ble det observert en forbigående økning i ambrisentan $AUC_{(0-\tau)}$ (121 % og 116 % etter henholdsvis første og andre dose av rifampicin), antakelig som følge av rifampicinmediert OATP hemming. Det var imidlertid ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering på dag 8, etter administrering av flere doser med rifampicin. Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.4 og 4.5).

Effekten av gjentatt dosering av ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken av en enkeltdose digoksin, ble undersøkt hos 15 friske frivillige. Flere doser av ambrisentan resulterte i en liten økning i digoksin AUC_{0-last} og laveste (trough) konsentrasjoner, og en 29 % økning i digoksin C_{max} . Denne økningen i digoksineksponering observert i nærvær av multiple ambrisentandoser ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen dosejustering av digoksin er påkrevet (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan (10 mg én gang daglig i 12 dager) på farmakokinetikken av en enkeltdose oral prevensjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol (35 µg) og noretindron (1 mg), ble studert hos friske frivillige kvinner. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ ble svakt redusert for etinyløstradiol (henholdsvis 8 % og 4 %), og svakt økt for noretindron (henholdsvis 13 % og 14 %). Disse endringene i eksponering overfor etinyløstradiol eller noretindron var små og er trolig ikke klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Ambrisentan og dets metabolitter blir eliminert primært i gallesyre etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Omtrent 22 % av den administrerte dosen blir etter oral administrasjon gjenfunnet i urinen, hvorav 3,3 % er uendret ambrisentan. Hos mennesker varierer halveringstid i plasma fra 13,6 til 16,5 timer.

Spesielle populasjoner

Resultat fra en farmakokinetikkanalyse av populasjon med friske frivillige og pasienter med PAH viste at farmakokinetikken av ambrisentan ikke var signifikant påvirket av kjønn eller alder (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ambrisentan gjennomgår ikke vesentlig renal metabolisme eller renal utskillelse (clearance). I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble clearance av kreatinin funnet å være en statistisk signifikant ko-variabel, som påvirket clearance av ambrisentan. Størrelsen på reduksjon i oral clearance er moderat (20–40 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og vil derfor sannsynligvis ikke ha klinisk relevans. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminasjon i galle. Nedsatt leverfunksjon kan derfor forventes å øke eksponering (C_{max} og AUC) for ambrisentan. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det vist at oral clearance ble redusert som funksjon av økende bilirubinnivå. Størrelsen på bilirubineffekten er imidlertid moderat (sammenlignet med den typiske pasient som vil ha et bilirubinnivå på 0,6 mg/dl, vil en pasient med forhøyet bilirubinnivå på 4,5 mg/dl ha omtrent 30 % lavere oral clearance av ambrisentan). Farmakokinetikk av ambrisentan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Ambrisentan bør derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant økte leveraminotransferaser ($>3xULN$) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Grunnet den primære farmakologiske klasseeffekten kan en høy enkeltdose av ambrisentan (en overdose) senke arterielt trykk og ha potensial til å forårsake hypotensjon og symptomer relatert til vasodilatasjon.

Ambrisentan ble ikke vist å være en hemmer av gallesyretransport eller til å gi klar levertoksisitet.

Inflammasjon og endring av epitelet i nasalt hulrom er blitt sett hos gnagere etter varig administrasjon ved eksponering lavere enn terapeutisk nivå hos mennesker. Hos hunder er en begrenset inflammatorisk respons blitt observert etter varig administrasjon av høye ambrisentandoser ved eksponering større enn 20 ganger det observert hos pasienter.

Hyperplasi av nasalbein i etmoide conchae er blitt observert hos rotter behandlet med ambrisentan ved eksponeringsnivå 3 ganger klinisk AUC. Hyperplasi av nasalbein er ikke blitt observert med ambrisentan hos mus eller hunder. Hos rotter er hyperplasi av nasalt conchaebain en kjent respons på nasal inflammasjon, basert på erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved *in vitro*-testing i høye konsentrasjoner i mammalske celler. Ingen bevis for mutagene eller genotoksiske effekter av ambrisentan ble sett hos bakterier eller i to *in vivo*-studier hos gnagere.

2-årige orale studier av rotter og mus gav ingen evidens for karsinogenitet. Det var en liten økning av fibroadenom i brystvev, en godartet svulst, hos mannlige rotter og kun ved den høyeste dosen. Systemisk eksponering overfor ambrisentan hos mannlige rotter ved denne dosen (basert på «steady-state» AUC) var 6 ganger større enn den som oppnås ved 10 mg/dag, som er den kliniske dosen.

Testikulær tubulær atrofi, som noen ganger ble assosiert med aspermi, ble observert ved gjentatt oral dosetoksisitet og fertilitetsstudier med hannrotter og -mus uten sikkerhetsmargin. De testikulære forandringene var ikke fullt reversible under de dosefrie periodene som ble evaluert. Imidlertid ble ingen testikulære forandringer observert i hundestudier med varighet på opptil 39 uker og med eksponering 35 ganger det sett hos mennesker basert på AUC. Det var ingen endringer på spermmotiliteten til hannrotter ved bruk av alle doser av ambrisentan (inntil 300 mg/kg/dag). En liten (<10 %) reduksjon i prosent av morfologisk normal sperm ble observert ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (>9 ganger klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Effekten av ambrisentan på mannlig human fertilitet er ukjent.

Ambrisentan er vist å være teratogent hos rotter og kaniner. Abnormaliteter av nedre kjeve, tunge og/eller gane ble sett ved alle testdoser. I tillegg viste rottestudien økt forekomst av interventrikulære septumdefekter, defekter i thorakale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, forbening av basosphenoid-knokkelen og forekomst av navlestrengsarterie lokalisert på venstre i stedet for høyre side av urinblæren. Teratogenitet er en mistenkt gruppeeffekt av ERAer.

Administrasjon av ambrisentan til hunnrotter fra sent i drektigheten gjennom ammeperioden forårsaket bivirkninger som endret mors oppførsel, redusert overlevelse hos avkommet og nedsatt

reproduksjonsevne hos avkommet (med observasjon av små testikler ved obduksjon), ved eksponering 3 ganger AUC for maksimalt anbefalt humandose.

En reduksjon i hjernevekt (-3 % til -8 %) uten morfologiske eller atferdsrelaterte neurobiologiske endringer ble sett hos unge rotter som fikk administrert ambrisentan oralt én gang daglig på dagene 7 til 26, 36 eller 62 etter fødsel. Markant pustelyd, apné og hypoksi ble observert. Disse effektene opptrådte ved eksponeringer på omtrent 1,8 til 7 ganger humane pediatrike eksponeringer på 10 mg (alder 9 til 15 år), basert på AUC. Den kliniske relevansen av dette funnet på den pediatrike populasjonen er ikke fullt ut forstått.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Allurarød AC aluminiumslake (E129)

Indigokarmin aluminiumslake (E132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminiumblisterpakning

Pakningsstørrelser med 30 filmdrasjerte tabletter og endoseblisterpakning med 30x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg ambrisentan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder ca. 52 mg laktose og 20 mikrogram allurarød AC aluminiumslake

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, kapselformet, bikonveks, filmdrasjert tablett preget med «M» på den ene siden og «AN1» på den andre siden, ca. 9,9 mm lang og 4,8 mm bred.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ambrisentan Mylan er indisert til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i WHO funksjonsklasse (FC) II til III, inkludert bruk i kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Effekt er vist ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med bindevevssykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Ambrisentan monoterapi

Ambrisentan Mylan skal tas oralt med en startdose på 5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg daglig, avhengig av klinisk respons og toleranse.

Ambrisentan i kombinasjon med tadalafil

Når brukt i kombinasjon med tadalafil bør Ambrisentan Mylan titreres til 10 mg én gang daglig.

I AMBITION-studien fikk pasientene 5 mg ambrisentan daglig de første 8 ukene før de ble titrert opp til 10 mg, avhengig av toleranse (se pkt. 5.1). Når brukt sammen med tadalafil ble pasientene startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Avhengig av toleranse ble dosen av tadalafil økt til 40 mg etter 4 uker, og dosen av ambrisentan ble økt til 10 mg etter 8 uker. Dette ble gjennomført for mer enn 90 % av pasientene. Dosene kunne også reduseres avhengig av toleranse.

Begrensede data antyder at brå seponering av ambrisentan ikke er assosiert med «rebound» forverring av PAH.

Dosen ambrisentan bør begrenses til 5 mg én gang daglig dersom ciklosporin A administreres samtidig, og pasienten bør monitoreres nøye (se pkt. 4.5 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det er begrenset erfaring med bruk av ambrisentan hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min). Behandling skal initieres med forsiktighet i denne populasjonen. Særlig hensyn skal tas dersom dosen økes til 10 mg ambrisentan.

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan har ikke vært undersøkt hos individer med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Fordi ambrisentan hovedsakelig metaboliseres ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminering i galle, kan nedsatt leverfunksjon forventes å øke eksponering (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Ambrisentan må derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant økte leveraminotransferaser (større enn 3 ganger den øvre normalgrensen (Upper Limit of Normal) (>3xULN); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ambrisentan hos barn og ungdom under 18 år er ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 5.3 angående data tilgjengelig på unge dyr).

Administrasjonsmåte

Tabletten bør svelges hel og kan tas med eller uten mat. Tabletten bør ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Fertile kvinner som ikke bruker pålitelig prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amming (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).

Utgangsverdier av leveraminotransferaser (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) >3xULN (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ambrisentan er ikke blitt undersøkt hos et tilstrekkelig antall pasienter til å klarlegge nytte/risikobalansen ved WHO funksjonsklasse I PAH.

Effekt av ambrisentan som monoterapi er ikke klarlagt hos pasienter med WHO funksjonsklasse IV PAH. Anbefalt behandling ved den alvorligste fasen av sykdommen (f.eks. epoprostenol) bør vurderes hvis den kliniske tilstanden forverres.

Leverfunksjon

Unormal leverfunksjon har vært assosiert med PAH. Kasuistikker i overensstemmelse med autoimmun hepatitt, inkludert mulig forverring av underliggende autoimmun hepatitt, leverskade og økning av leverenzymmer potensielt relatert til behandling har vært observert med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Leveraminotransferaser (ALAT og ASAT) bør derfor evalueres før behandlingsstart av ambrisentan. Behandling bør ikke startes hos pasienter med utgangsverdier av ALAT og/eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.3).

Pasienter bør monitoreres for tegn til leverskade og månedlig monitorering av ALAT og ASAT er anbefalt. Ambrisentanbehandling bør avsluttes hvis pasienter utvikler vedvarende, uforklarlig, klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-økning, eller hvis ALAT- og/eller ASAT- økning medfølges av tegn eller symptomer på leverskade (f.eks. gulsott).

Hos pasienter uten kliniske symptomer på leverskade eller gulsott kan reintroduksjon av ambrisentan overveies etter beslutning om leverenzym-avvik. Råd fra spesialist i leversykdommer er anbefalt.

Hemoglobinkonsentrasjon

Reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit er blitt assosiert med endotelinreseptorantagonister (ERAer), inkludert ambrisentan. De fleste av disse reduksjonene ble påvist i løpet av de 4 første behandlingssukene. Deretter ble hemoglobinnivået vanligvis stabilisert. Gjennomsnittlig nedgang fra baseline (fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hemoglobinkonsentrasjoner vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i en åpen langtids forlengelsesstudie av de pivotale fase-3 studiene. I perioden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling med ambrisentan er ikke anbefalt hos pasienter med klinisk signifikant anemi. Det anbefales at hemoglobin- og/eller hematokritnivåer kontrolleres ved behandling med ambrisentan, eksempelvis etter første behandlingsmåned, tredje behandlingsmåned og deretter periodisk i tråd med klinisk praksis. Hvis en klinisk signifikant reduksjon i hemoglobin eller hematokrit observeres, og andre årsaker er blitt ekskludert, bør dosereduksjon eller seponering vurderes. Forekomsten av anemi var økt når ambrisentan ble gitt i kombinasjon med tadalafil (15 % bivirkningsfrekvens), sammenlignet med forekomsten av anemi når ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 7 % og 11 %).

Væskeretensjon

Perifert ødem er blitt observert med ERAer inkludert ambrisentan. I kliniske studier med ambrisentan var de fleste tilfeller av perifert ødem av mild til moderat alvorlighet, men kan forekomme oftere og mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år. Perifert ødem ble rapportert hyppigere med 10 mg ambrisentan i kortvarige kliniske studier (se pkt. 4.8).

I noen tilfeller har intervensjon med et diuretikum eller sykehusinnleggelse for antiødembehandling eller ikke-kompensatorisk hjertesvikt vært nødvendig. Hvis pasienten har preeksisterende væskeretensjon, bør dette behandles før behandling med ambrisentan initieres.

Hvis klinisk signifikant væskeretensjon utvikles under behandling med ambrisentan, med eller uten assosiert vektøkning, bør videre utredning foretas for å fastslå årsaken, som ambrisentan eller underliggende hjertesvikt, samt eventuelt behov for bestemt behandling eller seponering av ambrisentanbehandling. Forekomsten av perifert ødem var økt når ambrisentan ble gitt samtidig med tadalafil (45 % bivirkningsfrekvens), sammenlignet med forekomsten av perifert ødem når

ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 38 % og 28 %). Forekomsten av perifert ødem var høyest den første måneden etter behandlingsstart.

Fertile kvinner

Behandling med Ambrisentan Mylan må ikke startes hos fertile kvinner med mindre resultat av graviditetstest før behandling er negativ og pålitelig prevensjon brukes. Konsultasjon med en gynekolog bør vurderes ved tvil om hvilke råd som skal gis den enkelte pasient vedrørende prevensjon. Ved behandling med ambrisentan anbefales månedlige graviditetstester (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal venookklusiv sykdom

Tilfeller av pulmonalt ødem er rapportert med vasodilaterende legemidler, slik som ERAer, ved samtidig bruk hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom. På grunnlag av dette bør sannsynligheten for pulmonal venookklusiv sykdom vurderes dersom pasienter med PAH utvikler akutt pulmonalt ødem ved ambrisentanbehandling.

Samtidig bruk med andre legemidler

Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjelpestoffer

Ambrisentan Mylan inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Ambrisentan Mylan inneholder azo-fargestoffet allurarød AC aluminiumslake (E129), som kan gi allergiske reaksjoner.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ambrisentan verken hemmer eller induserer fase I eller II metaboliserende enzymer ved klinisk relevante konsentrasjoner i ikke-kliniske *in vitro*- og *in vivo*-studier. Dette tyder på lite potensial for ambrisentan å endre profilen av legemidler som metaboliseres slik.

Potensiell CYP3A4-induksjon av ambrisentan ble undersøkt hos friske frivillige, med resultater som tyder på ingen CYP3A4-induksjon.

Ciklosporin A

«Steady-state» ved samtidig bruk av ambrisentan og ciklosporin A resulterte i en 2 ganger økt eksponering for ambrisentan hos friske frivillige. Dette kan være på grunn av at ciklosporin A inhiberer transportører og metabolske enzymer involvert i farmakokinetikken av ambrisentan. Dosen ambrisentan bør derfor begrenses til 5 mg en gang daglig når det gis samtidig med ciklosporin A (se pkt. 4.2). Flere doser av ambrisentan hadde ingen effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Rifampicin

Samtidig behandling med rifampicin (en hemmer av organisk anion eksport pumpe (OATP), en sterk induser av CYP3A og 2C19 og en induser av P-gp og uridin-difosfat-glukosyltransferaser (UGTer))

ble assosiert med en forbigående økning (omtrent 2 ganger) av eksponering for ambrisentan etter de første dosene hos friske frivillige. På dag 8 viste imidlertid «steady-state»-administrering av rifampicin ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering. Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehemmere

Samtidig bruk av ambrisentan og en fosfodiesterasehemmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge er CYP3A4-substrater), hos friske frivillige hadde ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til ambrisentan eller fosfodiesterasehemmerne (se pkt. 5.2).

Annen målrettet PAH-behandling

Effekt og sikkerhet av ambrisentan ved samtidig bruk av annen PAH-behandling (f.eks. prostanoider og stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase), er ikke spesifikt blitt undersøkt i kontrollerte kliniske studier hos PAH-pasienter (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke legemiddelinteraksjoner med stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase eller prostanoider er forventet basert på kjente biotransformasjonsdata (se pkt. 5.2). Det er imidlertid ikke utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier med disse legemidlene. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig bruk.

Orale prevensjonsmidler

I en klinisk studie med friske frivillige hadde ikke «steady-state»-dosering med ambrisentan 10 mg én gang daglig signifikant innvirkning på enkelt-dose-farmakokinetikken til etinyløstradiol- og noretindronkomponenter i prevensjonsmidler av kombinasjonstypen (se pkt. 5.2). Basert på denne farmakokinetikkstudien vil det ikke forventes at ambrisentan signifikant påvirker eksponeringen for østrogen- eller progestogenbaserte prevensjonsmidler.

Warfarin

Ambrisentan hadde ingen effekter på «steady-state» farmakokinetikk og antikoagulerende virkning av warfarin i en studie med friske frivillige (se pkt. 5.2). Warfarin hadde heller ingen signifikante effekter på farmakokinetikken av ambrisentan. I tillegg hadde ambrisentan ingen samlet effekt på ukentlig warfarin antikoagulerende dose, protrombintid (PT) og international normalized ratio (INR) hos pasienter.

Ketokonazol

«Steady-state»-administrasjon av ketokonazol (sterk hemmer av CYP3A4) resulterte ikke i klinisk signifikant økning i eksponering for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Effekt av ambrisentan på xenobiotiske transportører

In vitro har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert P-glykoprotein (Pgp), brystkreftresistensprotein (BCRP), multi-drug resistensrelatert protein 2 (MRP2), gallsalt eksportpumpe (BSEP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumavhengige taurokolat kotransporterende polypeptidet (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for Pgp-mediert effluks.

In vitro-studier i hepatocytter fra rotter viste også at ambrisentan ikke induiserte uttrykkelse av Pgp, BSEP eller MRP2-proteiner.

«Steady-state»-administrasjon av ambrisentan hos friske frivillige hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dose farmakokinetikken til digoksin, et substrat for Pgp (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med ambrisentan må ikke initieres hos fertile kvinner med mindre resultat av en graviditetstest før behandling er negativ og det benyttes pålitelig prevensjon. Månedlige graviditetstester anbefales under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist at ambrisentan er teratogent. Data fra mennesker mangler.

Kvinner som bruker ambrisentan må informeres om risikoen for fosterskade, og annen behandling bør initieres hvis graviditet forekommer (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om ambrisentan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av ambrisentan i melk er ikke blitt studert hos dyr. Amming er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker ambrisentan (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Utvikling av testikulær tubulær atrofi hos hann-dyr har blitt satt i sammenheng med kronisk bruk av ERAer, inkludert ambrisentan (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble funnet tydelig evidens for skadelige effekter på antallet spermier ved langtidsbruk av ambrisentan i ARIES-E-studien, var kronisk bruk av ambrisentan assosiert med endringer i spermatogenesemarkører. Det ble observert en reduksjon i plasma inhibin-B konsentrasjon og en økning i plasma FSH konsentrasjon. Effekten på human mannlig fertilitet er ikke kjent, men en forringelse av spermatogenesisen kan ikke utelukkes. Kronisk bruk av ambrisentan var ikke assosiert med endring av plasmatestosteron i kliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ambrisentan har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ambrisentan har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens kliniske status og ambrisentans bivirkningsprofil (som hypotensjon, svimmelhet, asteni, fatigue) må tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive ferdigheter (se pkt. 4.8). Pasienter må være oppmerksomme på hvordan de kan påvirkes av ambrisentan før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerheten av ambrisentan som monoterapi og/eller i kombinasjonsbehandling, er blitt evaluert i kliniske studier med mer enn 1200 PAH-pasienter (se pkt. 5.1). Bivirkninger identifisert fra data fra 12 ukers placebokontrollerte kliniske studier er inkludert under, sortert etter organklassesystem og frekvens.

Informasjon fra ikke-placebokontrollerte studier av lengre varighet (ARIES-E og AMBITION (kombinasjon med tadalafil)) er også inkludert nedenfor. Det ble ikke identifisert noen tidligere ukjente bivirkninger ved langtidsbehandling eller for ambrisentan i kombinasjon med tadalafil. Ved lengre observasjon i ikke-kontrollerte studier (gjennomsnittsobservasjon 79 uker) ligner sikkerhetsprofilen de funn som er observert i korttidsstudier. Data fra rutinemessig legemiddelovervåking er også presentert.

Perifert ødem, væskeretensjon og hodepine (inkludert sinushodepine, migrene) var de vanligste bivirkningene som ble observert ved behandling med ambrisentan. Den høyeste dosen (10 mg) var assosiert med en høyere forekomst av disse bivirkningene, og perifert ødem viste en tendens til å være mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år i kortvarige kliniske studier (se pkt 4.4).

Bivirkningstabell

Frekvens er definert som: Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjelden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjelden ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). For doserelaterte bivirkninger reflekterer frekvenskategorien høyeste dose av ambrisentan. Frekvenskategorier redegjør ikke for andre faktorer, inkludert varierende studielengde, allerede etablerte tilstander og pasientens utgangskaraktistikk. Frekvenskategorier for bivirkninger basert på erfaringer fra klinisk utprøving reflekterer ikke nødvendigvis frekvens av bivirkninger som forekommer ved normal klinisk praksis. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

	Ambrisentan (ARIES-C og etter markedsføring)	Ambrisentan (AMBITION og ARIES-E)	Kombinasjon med tadalafil (AMBITION)
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			
Anemi (hemoglobin-/hematokritsenkning)	Vanlig ¹	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			
Hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. angioødem, utslett, kløe)	Mindre vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Nevrologiske sykdommer</i>			
Hodepine (inkludert sinushodepine, migrene)	Svært vanlig ²	Svært vanlig	Svært vanlig
Svimmelhet	Vanlig ³	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Øyesykdommer</i>			
Uskarpt syn, svekket syn	Ikke kjent ⁴	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			
Tinnitus	IR	IR	Vanlig
Plutselig hørselstap	IR	IR	Mindre vanlig
<i>Hjertesykdommer</i>			
Hjertesvikt	Vanlig ⁵	Vanlig	Vanlig
Palpitasjoner	Vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Karsykdommer</i>			
Hypotensjon	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Rødme	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig
Synkope	Mindre vanlig ³	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>			
Epistakse	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Dyspné	Vanlig ^{3, 6}	Svært vanlig	Svært vanlig
Øvre luftveistetthet (f.eks. nasal, sinus), sinusitt, nasofaryngitt, rhinitt	Vanlig ⁷		
Nasofaryngitt		Svært vanlig	Svært vanlig
Sinusitt, rhinitt		Vanlig	Vanlig

Nesetetthet		Svært vanlig	Svært vanlig
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>			
Kvalme, oppkast, diaré	Vanlig ³		
Kvalme		Svært vanlig	Svært vanlig
Oppkast		Vanlig	Svært vanlig
Diaré		Svært vanlig	Svært vanlig
Abdominale smerter	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Obstipasjon	Vanlig	Vanlig	Vanlig
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>			
Leverskade (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig ^{3, 8}	IR	IR
Autoimmun hepatitt (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig ^{3, 8}	IR	IR
Økt nivå av levertransaminaser	Vanlig ³	IR	IR
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>			
Utslett	IR	Vanlig ⁹	Vanlig ⁹
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>			
Perifert ødem, væskeretensjon	Svært vanlig	Svært vanlig	Svært vanlig
Brystsmerter/ubehag	Vanlig	Vanlig	Svært vanlig
Asteni	Vanlig ³	Vanlig	Vanlig
Fatigue	Vanlig ³	Svært vanlig	Svært vanlig

IR – ikke rapportert

¹ Se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger».

² Hyppigheten av hodepine synes større med 10 mg ambrisentan.

³ Data fra rutinemessig legemiddelovervåking og frekvenser basert på placebokontrollert klinisk utprøving.

⁴ Data fra rutinemessig legemiddelovervåking.

⁵ Flesteparten av de rapporterte tilfellene av hjertesvikt var assosiert med væskeretensjon. Data fra rutinemessig legemiddelovervåking, frekvenser basert på statistisk modellering av placebokontrollerte kliniske utprøvningsdata.

⁶ Det har vært rapportert tilfeller av forverret dyspné med ukjent årsak kort tid etter oppstart av ambrisentanbehandling.

⁷ Forekomst av nesetetthet var doserelatert ved ambrisentanbehandling.

⁸ Det har vært rapportert tilfeller av autoimmun hepatitt, inkludert tilfeller med forverring av autoimmun hepatitt, og leverskade under behandling med ambrisentan.

⁹ Utslett inkluderer erytematøst utslett, generalisert utslett, papuløst og kløende utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert hemoglobin

I perioden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.4). Hyppigheten av redusert hemoglobin (anemi) var høyere med 10 mg ambrisentan. I løpet av 12 uker lange, placebokontrollerte fase 3 kliniske utprøvinger ble gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon redusert hos pasienter i ambrisentan-gruppene. Reduksjoner ble sett så tidlig som uke 4 (reduksjon på 0,83 g/dl); gjennomsnittlige endringer fra utgangsverdien stabiliserte seg tilsynelatende over de påfølgende 8 ukene. Totalt 17 pasienter (6,5 %) i behandlingsgruppene med ambrisentan hadde hemoglobinreduksjon ≥ 15 % fra utgangsverdien, og som falt under den nedre normalgrensen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Erfaring mangler hos PAH pasienter med daglig dose ambrisentan større enn 10 mg. Hos friske frivillige var enkeltdoser på 50 og 100 mg (5 til 10 ganger maksimal anbefalt dose) assosiert med hodepine, rødme, svimmelhet, kvalme og nesetetthet.

Grunnet virkningsmekanismen kan en overdose ambrisentan potensielt forårsake hypotensjon (se pkt. 5.3). I tilfeller av uttalt hypotensjon kan aktiv kardiovaskulær støtte være nødvendig. Intet spesifikt antidot er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan, i proprionsyreklassen, er en oralt aktiv ERA, selektiv for endotelin A-reseptoren (ET_A). Endotelin utgjør en signifikant rolle i patofysiologien av PAH.

Ambrisentan er en potent (K_i 0,016 nM) og svært selektiv ET_A-antagonist (omtrent 4000 ganger mer selektiv for ET_A sammenliknet med ET_B).

Ambrisentan blokkerer ET_A-reseptorer, som hovedsakelig er lokalisert i vaskulære glatte muskelceller og i hjertemuskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivering av budbringersystemer («second messenger»), som resulterer i vasokonstriksjon og glatt muskelcelleproliferasjon.

Selektiviteten av ambrisentan for ET_A over ET_B-reseptorer forventes å beholde ET_B-reseptormediert produksjon av vasodilatorene nitrogenoksid og prostacyclin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført to randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte fase 3 pivotale studier (ARIES-1 og 2). ARIES-1 omfattet 201 pasienter og sammenlignet ambrisentan 5 mg og 10 mg med placebo. ARIES-2 omfattet 192 pasienter og sammenlignet ambrisentan 2,5 mg og 5 mg med placebo. I begge studiene ble ambrisentan gitt i tillegg til pasientenes eksisterende behandling, som kunne omfatte en kombinasjon av digoksin, antikoagulantia, diuretika, oksygen og vasodilatorer (kalsiumantagonister, ACE-hemmere). Inkluderte pasienter hadde IPAH eller PAH assosiert med bindevevssykdom (PAH-CTD). Majoriteten av pasientene hadde symptomer i WHO funksjonsklasse II (38,4 %) eller klasse III (55,0 %). Pasienter med allerede etablert leversykdom (cirrhose eller klinisk signifikant økte aminotransferaser) og pasienter som brukte annen målrettet behandling mot PAH (eksempelvis prostanoider), ble ekskludert. Hemodynamiske parametre ble ikke utredet i disse studiene.

Det primære endepunktet definert for fase 3-studiene var forbedring i treningskapasitet vurdert ved endring fra utgangspunktet i 6 minutter gådistanse (6MWD) ved 12 uker. I begge studiene resulterte behandling med ambrisentan i signifikante forbedringer i 6MWD for hver av ambrisentandosene.

Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 sammenlignet med utgangspunktet, var 30,6 m (95% KI: 2,9 til 58,3; p=0,008) og 59,4 m (95 % KI: 29,6 til 89,3; p<0,001) for 5 mg-gruppen i henholdsvis ARIES-1 og 2. Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 hos pasienter i 10 mg gruppen i ARIES-1 var 51,4 m (95 % KI: 26,6 til 76,2; p <0,001).

En prespesifisert kombinert analyse av fase 3-studiene (ARIES-C) ble utført. Den placebojusterte gjennomsnittlige forbedringen i 6MWD var 44,6 m (95 % KI: 24,3 til 64,9; $p < 0,001$) for 5 mg-dosen og 52,5 m (95 % KI: 28,8 til 76,2; $p < 0,001$) for 10 mg-dosen.

I ARIES-2 forsinket ambrisentan (gruppe med kombinert dose) signifikant tiden til klinisk forverring av PAH sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Hazard ratio viste 80 % reduksjon (95 % KI: 47 % til 92 %). Målingen inkluderte død, lungetransplantasjon, sykehusinnleggelse for PAH, atrial septostomi, tillegg av andre PAH-preparater og kriterier for å trekke seg tidlig fra studien. En statistisk signifikant økning på SF-36 Health Survey fysisk funksjonsskala ($3,41 \pm 6,96$) ble observert for den sammenslåtte dosegruppen sammenlignet med placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Behandling med ambrisentan førte til en statistisk signifikant forbedring i Borg Dyspnea Index (BDI) ved uke 12 (placebojustert BDI på -1,1 (95 % KI: -1,8 til -0,4; $p = 0,019$, sammenslått dosegruppe)).

Langtidsdata

Pasienter inkludert i ARIES-1 og 2 kunne delta i en åpen langtids forlengelsesstudie ARIES-E ($n = 383$). Den kombinerte gjennomsnittlige behandlingstiden var rundt 145 ± 80 uker, og maksimal behandlingstid var rundt 295 uker. De viktigste primærendepunktene i denne studien var forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger assosiert med langtidsbehandling med ambrisentan, inkludert serum LFTer. Funnene i denne studien, med hensyn til sikkerhet ved langtidsbehandling med ambrisentan, var generelt i overensstemmelse med det som ble observert i de placebokontrollerte studiene på 12 uker.

Den observerte sannsynligheten for overlevelse hos pasienter som fikk ambrisentan (gruppe med kombinert ambrisentandose) ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 93 %, 85 % og 79 %.

I en åpen studie (AMB222) ble ambrisentan undersøkt hos 36 pasienter for å evaluere forekomst av økte serum aminotransferasenivåer hos pasienter som tidligere hadde avsluttet annen ERA-behandling grunnet aminotransferase-avvik. I løpet av gjennomsnittlig 53 uker av behandling med ambrisentan hadde ingen av pasientene i studien en bekreftet ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ som krevde permanent behandlingsseponering. I løpet av denne perioden økte femti prosent av pasientene fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den samlede forekomsten av serum aminotransferase-avvik $> 3 \times \text{ULN}$ i alle fase 2- og 3-studier (inkludert respektive åpne forlengelsesstudier) var 17 av 483 pasienter over en gjennomsnittlig behandlingstid på 79,5 uker. Dette er en hendelsesrate på 2,3 hendelser per 100 pasientår med eksponering for ambrisentan. I den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES-E var 2 års risiko 3,9 % for å få serum aminotransferaseøkning $> 3 \times \text{ULN}$ hos pasienter behandlet med ambrisentan.

Klinisk tilleggsinformasjon

En forbedring av hemodynamiske parametre ble observert hos pasienter med PAH etter 12 uker ($n = 29$) i en fase 2-studie (AMB220). Behandling med ambrisentan resulterte i en økning i gjennomsnittlig kardial indeks, reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk og reduksjon i gjennomsnittlig lungekarmotstand.

Reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk har vært rapportert ved ambrisentanbehandling. I placebokontrollerte kliniske studier med 12 ukers varighet var gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk fra baseline til behandlingsslutt hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES E.

Ingen effekter av klinisk betydning for farmakokinetikken av ambrisentan eller sildenafil ble sett i løpet av en interaksjonsstudie hos friske frivillige. Kombinasjonen ble godt tolerert. Antall pasienter som ble behandlet samtidig med ambrisentan og sildenafil i ARIES-E og AMB222 var henholdsvis 22 pasienter (5,7 %) og 17 pasienter (47 %). Det ble ikke identifisert ytterligere sikkerhetsbekymringer hos disse pasientene.

Klinisk effekt i kombinasjon med tadalafil

En multisenter, dobbeltblindet endepunkt-drevet fase 3-studie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) ble utført for å vurdere effekten av initial kombinasjon av ambrisentan og tadalafil vs. monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil hos 500 tidligere ubehandlede PAH-pasienter. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1:1 Ingen pasienter fikk kun placebo. Primæranalysen var kombinasjonsgruppen vs. de sammenslåtte monoterapi-gruppene. Støttende sammenligninger av kombinasjonsgruppen vs. de individuelle monoterapi-gruppene ble også gjort. Pasienter med signifikant anemi, væskeretensjon eller sjeldne retinasykdommer ble ekskludert iht. utprøvers kriterier. Pasienter med ALAT- og ASAT-verdier $>2 \times \text{ULN}$ ved baseline ble også ekskludert.

Ved baseline var 96 % av pasientene tidligere ubehandlet med PAH-spesifikk behandling, og median tid fra diagnose til inklusjon i studien var 22 dager. Pasientene ble startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil, og ble titrert til 40 mg tadalafil ved uke 4 og 10 mg ambrisentan ved uke 8, med mindre toleranseproblemer oppsto. Median dobbeltblindet behandlingstid for kombinasjonsbehandlingen var mer enn 1,5 år.

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av hendelse definert som terapivikt:

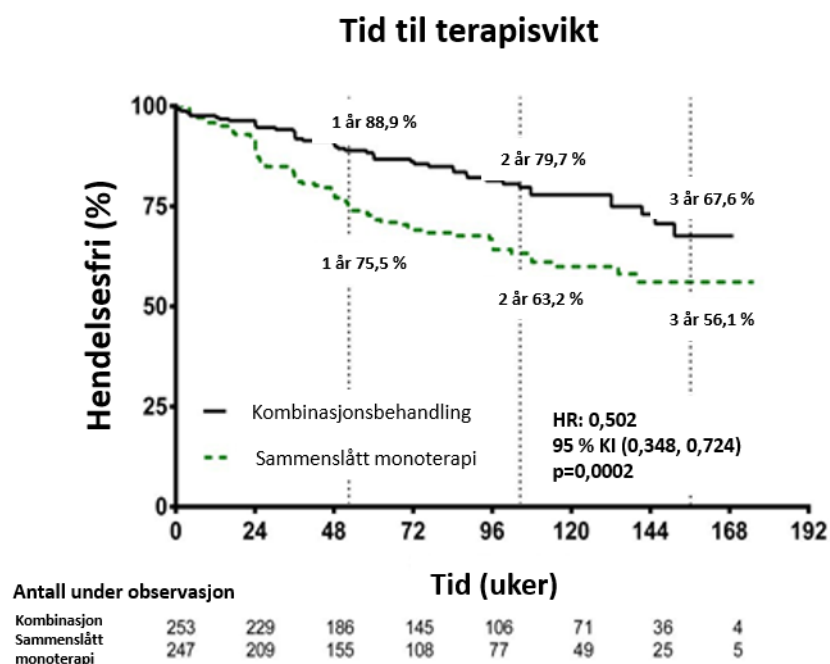
- død, eller
- sykehusinnleggelse pga. forverret PAH,
- sykdomsprogresjon,
- ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons.

Gjennomsnittsalderen i hele pasientgruppen var 54 år (standardavvik 15, variasjon 18–75 år). Pasientenes WHO funksjonsklasse ved baseline var II (31 %) og III (69 %). Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (56 %), etterfulgt av PAH assosiert med bindevevssykdom (37 %), legemiddel- eller toksinassosiert PAH (3 %), korrigert enkel medfødt hjertesykdom (2 %) og HIV (2 %). Pasienter i WHO funksjonsklasse II og III hadde en gjennomsnittlig 6MWD ved baseline på 353 meter.

Endepunkter

Kombinasjonsbehandlingen resulterte i en 50 % risikoreduksjon (hazard ratio (HR) 0,502, 95 % KI: 0,348 til 0,724, $p=0,0002$) for det sammensatte endepunktet terapivikt frem til siste evalueringsbesøk, når sammenlignet med de sammenslåtte monoterapi-gruppene (figur 1 og tabell 1). Behandlingseffekten ble drevet av en 63 % reduksjon i sykehusinnleggelser ved kombinasjonsbehandlingen, den ble vist tidlig og var vedvarende. Effekten av kombinasjonsbehandlingen på det primære endepunktet var i overensstemmelse med sammenligningen med individuelle monoterapier og på tvers av undergrupper av alder, etnisitet, geografisk region og etiologi (IPAH/HPAH og PAH-CTD). Effekten var signifikant for pasienter i både funksjonsklasse II og III.

Figur 1



Tabell 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapi sammenslått (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
Tid til første terapivikthendelse (bedømt)				
Terapivikt, antall (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95 % KI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-verdi, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Første terapivikthendelse (bedømt)				
Død (alle årsaker)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sykehusinnleggelse pga. forverret PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Sykdomsprogresjon	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Tid til første sykehusinnleggelse pga. forverret PAH (bedømt)				

Første sykehusinnleggelse, antall (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-verdi, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter ble undersøkt:

Tabell 2

Sekundære endepunkter (endring fra baseline til uke 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapi, sammenslått	Forskjell og konfidensintervall	p-verdi
NT-proBNP (% reduksjon)	-67,2	-50,4	% forskjell - 33,8; 95 % KI: - 44,8, -20,7	p < 0,0001
Prosentandel pasienter som oppnådde en tilfredsstillende klinisk respons ved uke 24	39	29	Oddsratio 1,56; 95 % KI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meter, median endring)	49,0	23,8	22,75 meter; 95 % KI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

En studie med 492 pasienter (ambrisentan N=329, placebo N=163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvor 11 % av pasientene hadde sekundær pulmonal hypertensjon (WHO gruppe 3) ble utført, men ble avsluttet før tiden da det ble oppdaget at det primære effektendepunktet ikke kunne oppnås (ARTEMIS-IPF-studien). 90 hendelser (27 %) av IPF-progresjon (inkludert lungerelatert sykehusinnleggelse) eller død ble observert i ambrisentangruppen sammenlignet med 28 hendelser (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan er derfor kontraindisert for pasienter med IPF med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ambrisentan absorberes raskt hos mennesker. Etter oral administrasjon oppnås maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) av ambrisentan ca. 1,5 time etter doseinntak hos både fastende og ikke fastende. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC) øker doseproporsjonalt over området for terapeutisk dose. «Steady-state» nås vanligvis etter 4 dager med gjentatt dosering.

Påvirkning av mat ble undersøkt ved at ambrisentan ble administrert til friske frivillige ved fastende betingelser og med et fettriakt måltid. Resultatene indikerte at C_{max} ble redusert med 12 %, mens AUC

forble uendret. Reduksjonen i makskonsentrasjon er ikke klinisk signifikant og ambrisentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Ambrisentan er i stor grad bundet til plasmaproteiner. *In vitro*-binding av ambrisentan til plasmaproteiner var gjennomsnittlig 98,8 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,2-20 mikrogram/ml.

Ambrisentan er hovedsakelig bundet til albumin (96,5 %) og i mindre grad til surt α_1 glykoprotein.

Distribusjonen av ambrisentan inn i røde blodceller er lav med en gjennomsnittlig blod:plasma-rate på 0,57 og 0,61 hos henholdsvis menn og kvinner.

Biotransformasjon

Ambrisentan er et ikke-sulfonamid (propansyre) ERA.

Ambrisentan blir glukuronidert via flere UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S) og danner ambrisentan-glukuronid (13 %). Ambrisentan gjennomgår i tillegg oksidativ metabolisme, hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5 og CYP2C19. Det dannes 4-hydroksymetylambri-sentan (21 %), som blir videre glukuronidert til 4-hydroksymetylambri-sentanglukuronid (5 %). Bindingsaffinitet av 4-hydroksymetylambri-sentan til human endotelinreseptor er 65 ganger mindre enn ambrisentan. Grunnet konsentrasjoner observert i plasma (omtrent 4 % i forhold til ambrisentan) forventes ikke 4-hydroksymetylambri-sentan å bidra til den farmakologiske aktiviteten til ambrisentan.

In vitro-data indikerer at ambrisentan ved 300 μ M resulterte i mindre enn 50 % hemming av UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (opptil 30 %) eller av cytokrom P450 enzymer 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (opptil 25 %). *In vitro* har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Videre induerte heller ikke ambrisentan uttrykkelse av MRP2, Pgp eller BSEP-proteiner i hepatocytter fra rotter. Samlet sett tyder *in vitro*-dataene på at ambrisentan ved klinisk relevante konsentrasjoner (plasma C_{max} opptil 3,2 μ M) ikke vil forventes å ha effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450 enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP.

Effekten av «steady-state» ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikk og farmakodynamikk av en enkeltdose warfarin (25 mg), målt som PT og INR, ble undersøkt hos 20 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken til warfarin. Tilsvarende hadde samtidig administrering av warfarin ingen innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten av 7-dagers dosering av sildenafil (20 mg tre ganger daglig) på farmakokinetikk av en enkeltdose ambrisentan, og effekten av 7-dagers dosering av ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikk av en enkeltdose sildenafil ble undersøkt hos 19 friske frivillige. Med unntak av en 13 % økning i sildenafil C_{max} ved samtidig behandling med ambrisentan, var det ingen andre forandringer i de farmakokinetiske parametrene for sildenafil, N-desmetylsildenafil og ambrisentan. Denne svake økningen i sildenafil C_{max} anses ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan ved «steady-state» (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose tadalafil, og effekten av tadalafil ved «steady-state» (40 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose ambrisentan, ble studert hos 23 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tadalafil. Tilsvarende hadde samtidig administrering av tadalafil ingen innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten av gjentatt dosering av ketokonazol (400 mg én gang daglig) på farmakokinetikken av en enkeltdose 10 mg ambrisentan, ble undersøkt hos 16 friske frivillige. Eksponering for ambrisentan ble

målt $AUC_{(0-inf)}$ og C_{max} , som økte med henholdsvis 35 % og 20 %. Det er usannsynlig at denne eksponeringsendringen vil være av noen klinisk relevans og ambrisentan kan derfor administreres samtidig med ketokonazol.

Effekten av gjentatte doser ciklosporin A (100–150 mg to ganger daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken av ambrisentan (5 mg én gang daglig), og effekten av gjentatte doser ambrisentan (5 mg én gang daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken av ciklosporin A (100–150 mg to ganger daglig) ble studert hos friske frivillige. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ for ambrisentan økte (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig gjentatt dosering av ciklosporin A. Basert på disse endringene bør ambrisentandosen begrenses til 5 mg en gang daglig når det gis samtidig med ciklosporin A (se pkt. 4.2). Flere doser av ambrisentan hadde imidlertid ingen klinisk relevant effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Effekten av akutt og gjentakende dosering av rifampicin (600 mg én gang daglig) på «steady-state»-farmakokinetikken til ambrisentan (10 mg én gang daglig) ble studert hos friske frivillige. Etter de initielle dosene av rifampicin ble det observert en forbigående økning i ambrisentan $AUC_{(0-\tau)}$ (121 % og 116 % etter henholdsvis første og andre dose av rifampicin), antakelig som følge av rifampicinmediert OATP hemming. Det var imidlertid ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering på dag 8, etter administrering av flere doser med rifampicin. Pasienter som behandles med ambrisentan bør monitoreres nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.4 og 4.5).

Effekten av gjentatt dosering av ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken av en enkeltdose digoksin, ble undersøkt hos 15 friske frivillige. Flere doser av ambrisentan resulterte i en liten økning i digoksin AUC_{0-last} og laveste (trough) konsentrasjoner, og en 29 % økning i digoksin C_{max} . Denne økningen i digoksineksponering observert i nærvær av multiple ambrisentandoser ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen dosejustering av digoksin er påkrevet (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan (10 mg én gang daglig i 12 dager) på farmakokinetikken av en enkeltdose oral prevensjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol (35 µg) og noretindron (1 mg), ble studert hos friske frivillige kvinner. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ ble svakt redusert for etinyløstradiol (henholdsvis 8 % og 4 %), og svakt økt for noretindron (henholdsvis 13 % og 14 %). Disse endringene i eksponering overfor etinyløstradiol eller noretindron var små og er trolig ikke klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Ambrisentan og dets metabolitter blir eliminert primært i gallesyre etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Omtrent 22 % av den administrerte dosen blir etter oral administrasjon gjenfunnet i urinen, hvorav 3,3 % er uendret ambrisentan. Hos mennesker varierer halveringstid i plasma fra 13,6 til 16,5 timer.

Spesielle populasjoner

Resultat fra en farmakokinetikkanalyse av populasjon med friske frivillige og pasienter med PAH viste at farmakokinetikken av ambrisentan ikke var signifikant påvirket av kjønn eller alder (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ambrisentan gjennomgår ikke vesentlig renal metabolisme eller renal utskillelse (clearance). I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble clearance av kreatinin funnet å være en statistisk signifikant ko-variabel, som påvirket clearance av ambrisentan. Størrelsen på reduksjon i oral clearance er moderat (20–40 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og vil derfor sannsynligvis ikke ha klinisk relevans. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminasjon i galle. Nedsatt leverfunksjon kan derfor forventes å øke eksponering (C_{max} og AUC) for ambrisentan. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det vist at oral clearance ble redusert som funksjon av økende bilirubinnivå. Størrelsen på bilirubineffekten er imidlertid moderat (sammenlignet med den typiske pasient som vil ha et bilirubinnivå på 0,6 mg/dl, vil en pasient med forhøyet bilirubinnivå på 4,5 mg/dl ha omtrent 30 % lavere oral clearance av ambrisentan). Farmakokinetikk av ambrisentan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Ambrisentan bør derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant økte leveraminotransferaser ($>3xULN$) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Grunnet den primære farmakologiske klasseeffekten kan en høy enkeltdose av ambrisentan (en overdose) senke arterielt trykk og ha potensial til å forårsake hypotensjon og symptomer relatert til vasodilatasjon.

Ambrisentan ble ikke vist å være en hemmer av gallesyretransport eller til å gi klar levertoksisitet.

Inflammasjon og endring av epitelet i nasalt hulrom er blitt sett hos gnagere etter varig administrasjon ved eksponering lavere enn terapeutisk nivå hos mennesker. Hos hunder er en begrenset inflammatorisk respons blitt observert etter varig administrasjon av høye ambrisentandoser ved eksponering større enn 20 ganger det observert hos pasienter.

Hyperplasi av nasalbein i etmoide conchae er blitt observert hos rotter behandlet med ambrisentan ved eksponeringsnivå 3 ganger klinisk AUC. Hyperplasi av nasalbein er ikke blitt observert med ambrisentan hos mus eller hunder. Hos rotter er hyperplasi av nasalt conchaebain en kjent respons på nasal inflammasjon, basert på erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved *in vitro*-testing i høye konsentrasjoner i mammalske celler. Ingen bevis for mutagene eller genotoksiske effekter av ambrisentan ble sett hos bakterier eller i to *in vivo*-studier hos gnagere.

2-årige orale studier av rotter og mus gav ingen evidens for karsinogenitet. Det var en liten økning av fibroadenom i brystvev, en godartet svulst, hos mannlige rotter og kun ved den høyeste dosen. Systemisk eksponering overfor ambrisentan hos mannlige rotter ved denne dosen (basert på «steady-state» AUC) var 6 ganger større enn den som oppnås ved 10 mg/dag, som er den kliniske dosen.

Testikulær tubulær atrofi, som noen ganger ble assosiert med aspermi, ble observert ved gjentatt oral dosetoksisitet og fertilitetsstudier med hannrotter og -mus uten sikkerhetsmargin. De testikulære forandringene var ikke fullt reversible under de dosefrie periodene som ble evaluert. Imidlertid ble ingen testikulære forandringer observert i hundestudier med varighet på opptil 39 uker og med eksponering 35 ganger det sett hos mennesker basert på AUC. Det var ingen endringer på spermmotiliteten til hannrotter ved bruk av alle doser av ambrisentan (inntil 300 mg/kg/dag). En liten (<10 %) reduksjon i prosent av morfologisk normal sperm ble observert ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (>9 ganger klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Effekten av ambrisentan på mannlig human fertilitet er ukjent.

Ambrisentan er vist å være teratogent hos rotter og kaniner. Abnormaliteter av nedre kjeve, tunge og/eller gane ble sett ved alle testdoser. I tillegg viste rottestudien økt forekomst av interventrikulære septumdefekter, defekter i thorakale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, forbening av basosphenoid-knokkelen og forekomst av navlestrengsarterie lokalisert på venstre i stedet for høyre side av urinblæren. Teratogenitet er en mistenkt gruppeeffekt av ERAer.

Administrasjon av ambrisentan til hunnrotter fra sent i dregtigheten gjennom ammeperioden forårsaket bivirkninger som endret mors oppførsel, redusert overlevelse hos avkommet og nedsatt

reproduksjonsevne hos avkommet (med observasjon av små testikler ved obduksjon), ved eksponering 3 ganger AUC for maksimalt anbefalt humandose.

En reduksjon i hjernevekt (-3 % til -8 %) uten morfologiske eller atferdsrelaterte neurobiologiske endringer ble sett hos unge rotter som fikk administrert ambrisentan oralt én gang daglig på dagene 7 til 26, 36 eller 62 etter fødsel. Markant pustelyd, apné og hypoksi ble observert. Disse effektene opptrådte ved eksponeringer på omtrent 1,8 til 7 ganger humane pediatrike eksponeringer på 10 mg (alder 9 til 15 år), basert på AUC. Den kliniske relevansen av dette funnet på den pediatrike populasjonen er ikke fullt ut forstått.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Allurarød AC aluminiumslake (E129)

Indigokarmin aluminiumslake (E132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminiumblisterpakning

Pakningsstørrelser med 30 filmdrasjerte tabletter og endose-blisterpakning med 30x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Generics (UK) Limited
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Storbritannia

eller

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

eller

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1
2900 Komárom
Ungarn

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal eniges detaljene av et kontrollert distribusjonssystem med nasjonale myndigheter. Det kontrollerte distribusjonssystemet skal implementeres nasjonalt slik at alle pasienter som tar Ambrisentan Mylan har mottatt relevant opplæringsmateriell.

- Påminnelseskort til pasienter

Påminnelseskort for pasienter skal inkludere følgende beskjeder

- Ambrisentan Mylan er teratogent hos dyr.
- Gravide kvinner ikke skal bruke Ambrisentan Mylan.
- Fertile kvinner må bruke pålitelig prevensjon.
- Nødvendig å ta månedlige graviditetstester
- Nødvendig å overvåke leverfunksjonen regelmessig ettersom Ambrisentan Mylan kan forårsake leverskade.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

ambrisentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 5 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og allurarød AC aluminiumslake (E129). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

30x1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

ambrisentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver tablett inneholder 10 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og allurarød AC aluminiumslake (E129). Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

30x1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

ambrisentan

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter, filmdrasjerte

ambrisentan

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdrasjerte tabletter Ambrisentan Mylan 10 mg filmdrasjerte tabletter

ambrisentan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ambrisentan Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ambrisentan Mylan
3. Hvordan du bruker Ambrisentan Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ambrisentan Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ambrisentan Mylan er og hva det brukes mot

Ambrisentan Mylan inneholder virkestoffet ambrisentan. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles antihypertensiva (brukes til å behandle høyt blodtrykk).

Ambrisentan Mylan brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne. PAH er høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (lungearteriene). Hos mennesker med PAH blir disse blodårene trangere, og hjertet må jobbe hardere for å pumpe blod gjennom dem. Dette fører til at man føler seg trett, svimmel og andpusten.

Ambrisentan Mylan utvider blodårene i lungene og gjør det lettere for hjertet å pumpe blod gjennom dem.

Dette senker blodtrykket og lindrer symptomene.

Ambrisentan Mylan kan også brukes sammen med andre legemidler til behandling av PAH.

2. Hva du må vite før du bruker Ambrisentan Mylan

Bruk ikke Ambrisentan Mylan:

- dersom du er **allergisk** overfor ambrisentan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller kan bli gravid** fordi du ikke bruker pålitelig prevensjon. Les informasjonen under «Graviditet».
- dersom du **ammer**. Les informasjonen under «Amning».
- dersom du har en **leversykdom**. Snakk med legen, som vil avgjøre om dette legemidlet passer for deg
- dersom du har **arrdannelse i lungene** av ukjent årsak (idiopatisk pulmonal fibrose).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du har:

- leverproblemer
- anemi (reduisert antall røde blodceller)
- hevelser i hender, ankler eller føtter forårsaket av væskeansamling (*perifert ødem*)
- lungesykdom der venene i lungene er blokkert (*pulmonal venookklusiv sykdom*)

Legen din vil avgjøre om Ambrisentan Mylan passer for deg.

Du vil behøve jevnlig blodprøver

Før du begynner å bruke Ambrisentan Mylan, og med jevne mellomrom mens du bruker legemidlet, vil legen ta blodprøver for å undersøke:

- om du har anemi
- om leveren din fungerer som den skal.

→ Det er viktig at disse blodprøvene blir tatt regelmessig så lenge du bruker Ambrisentan Mylan.

Tegn på at leveren din kanskje ikke fungerer helt som den skal, kan være:

- appetittmangel
- kvalme
- oppkast
- feber
- magesmerter
- huden eller det hvite i øynet blir gult (gulsott)
- urinen blir mørkere på farge
- kløe i huden.

Hvis du merker noen av disse tegnene:

→ **Kontakt legen øyeblikkelig.**

Barn og ungdom

Ambrisentan Mylan anbefales ikke for barn og ungdom under 18 år, fordi sikkerhet og effekt ikke er kjent for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ambrisentan Mylan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din kan endre dosen din av Ambrisentan Mylan dersom du begynner å bruke ciklosporin A (et legemiddel som brukes etter transplantasjon eller i behandling av psoriasis).

Dersom du tar rifampicin (et antibiotikum brukt til å behandle alvorlige infeksjoner), vil legen din følge deg nøye opp når du begynner å bruke Ambrisentan Mylan.

Dersom du tar andre legemidler som brukes til å behandle PAH (f.eks. iloprost, epoprostenol, sildenafil), kan legen din ha behov for å følge deg nøye opp.

→ **Fortell lege eller apotek** dersom du bruker noen av disse legemidlene.

Graviditet

Ambrisentan Mylan kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling.

→ **Bruk en pålitelig prevensjonsmetode dersom du kan bli gravid** mens du bruker Ambrisentan Mylan. Snakk med legen din om dette.

→ **Bruk ikke Ambrisentan Mylan dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.**

→ **Dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid** mens du bruker Ambrisentan Mylan, skal du umiddelbart informere legen.

Dersom du kan bli gravid vil legen be deg ta en graviditetstest før du begynner å bruke Ambrisentan Mylan og jevnlig mens du bruker dette legemidlet.

Amming

Det er uvisst om Ambrisentan Mylan går over i morsmelk.

→ **Du skal ikke amme mens du bruker Ambrisentan Mylan.** Snakk med legen din om dette.

Fertilitet

Dersom du er mann og bruker Ambrisentan Mylan, er det mulig at dette legemidlet kan senke sædkvaliteten din. Snakk med legen din dersom du har noen spørsmål eller bekymringer angående dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Ambrisentan Mylan kan gi bivirkninger, slik som lavt blodtrykk, svimmelhet, tretthet (se avsnitt 4), som kan påvirke evnen din til å kjøre eller bruke maskiner. Symptomer som følge av tilstanden din kan også gjøre deg mindre egnet til å kjøre eller bruke maskiner.

→ **Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du føler deg uvel.**

Ambrisentan Mylan tabletter inneholder laktose og allurarød (E129)

Ambrisentan Mylan tabletter inneholder små mengder av et sukkerstoff som heter laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkerstoffer:

→ **Kontakt legen** før du bruker dette legemidlet.

Ambrisentan Mylan tabletter inneholder et fargestoff som heter allurarød AC aluminiumslake (E129), som kan gi allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Ambrisentan Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor stor dose Ambrisentan Mylan

Vanlig dose av Ambrisentan Mylan er én 5 mg tablett, én gang daglig. Legen kan øke dosen til 10 mg, én gang daglig.

Dersom du tar ciklosporin A, skal du ikke ta mer enn én 5 mg tablett Ambrisentan Mylan én gang daglig.

Hvordan du bruker Ambrisentan Mylan

Det er best å ta tablettene til samme tid hver dag. Svelg tablettene hel med et glass vann. Ikke del, knus eller tygg tablettene. Ambrisentan Mylan kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Ambrisentan Mylan

Dersom du tar for mange tabletter, er du mer utsatt for å få bivirkninger, slik som hodepine, rødming, svimmelhet, kvalme eller lavt blodtrykk som kan gi ørhet:

→ **Rådfør deg med lege eller apotek** dersom du har tatt flere tabletter enn forskrevet.

Dersom du har glemt å ta Ambrisentan Mylan

Dersom du har glemt å ta en dose Ambrisentan Mylan, må du ta tablettene så fort du husker det og deretter fortsette som før.

→ **Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose**

Ikke slutt å ta Ambrisentan Mylan uten legens råd.

Ambrisentan Mylan er en behandling som du vil behøve å fortsette med for å kontrollere din PAH.

→ **Ikke slutt å ta Ambrisentan Mylan med mindre du har avtalt dette med legen.**

Spør lege eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander du og legen din må være oppmerksomme på:

Allergiske reaksjoner

Dette er en vanlig bivirkning som kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer. Du kan oppdage utslett eller kløe og hevelse (vanligvis i ansikt, lepper, tunge eller svelg), som kan forårsake puste- eller svelgeproblemer.

Hevelser (ødem), spesielt i ankler og føtter

Dette er en svært vanlig bivirkning som kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer.

Hjertesvikt

Hjertet pumper ikke ut nok blod, noe som forårsaker kortpustethet, ekstrem tretthet og hevelser i ankler og ben. Dette er en vanlig bivirkning som kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer.

Anemi (reduisert antall røde blodceller)

Dette er en blodsykdom som forårsaker tretthet, svakhet, kortpustethet og generell følelse av uvelhet. I noen tilfeller er det nødvendig med blodoverføring. Dette er en svært vanlig bivirkning som kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer.

Hypotensjon (lavt blodtrykk)

Dette kan forårsake ørhet. Dette er en vanlig bivirkning som kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer.

→ **Kontakt legen din umiddelbart** hvis du får disse bivirkningene eller hvis de oppstår plutselig etter at du har tatt Ambrisentan Mylan.

Det er viktig å få tatt jevnlige blodprøver for å kontrollere for anemi og at leveren din fungerer slik den skal. **Sjekk at du også har lest informasjonen i avsnitt 2** under «Du vil behøve jevnlige blodprøver» og «Tegn på at leveren din kanskje ikke fungerer helt som den skal».

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger:

- hodepine
- svimmelhet
- hjertebank (raske eller uregelmessige hjerteslag)
- forverring av kortpustethet kort tid etter oppstart med Ambrisentan Mylan
- rennende eller tett nese, tetthet eller smerte i bihulene
- kvalme
- diaré
- tretthet

I kombinasjon med tadalafil (et annet legemiddel mot PAH) I tillegg til dem som er nevnt ovenfor:

- rødming
- oppkast
- smerter eller ubehag i brystet

Vanlige bivirkninger:

- uskarpt syn eller andre synsforandringer
- besvimelse
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjonen
- rennende nese
- forstoppelse
- magesmerter
- smerter eller ubehag i brystet
- rødming
- oppkast
- svakhetsfølelse
- neseblødning
- utslett

I kombinasjon med tadalafil

I tillegg til dem som er nevnt ovenfor, bortsett fra unormale blodprøveresultater for leverfunksjonen:

- øresus (*tinnitus*) kun ved bruk av kombinasjonsbehandlingen

Mindre vanlige bivirkninger:

- leverskade
- betennelse i leveren forårsaket av kroppens eget immunforsvar (autoimmun hepatitt)

I kombinasjon med tadalafil

- plutselig hørselstap

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ambrisentan Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ambrisentan Mylan

Virkestoffet er ambrisentan.

Hver tablett inneholder 5 mg eller 10 mg.

Andre innholdsstoffer er laktose, se avsnitt 2, «Ambrisentan Mylan inneholder laktose», mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), krySSkarmellosenatrium, magnesiumstearat (E570), delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol/PEG, talkum (E553b), allurarød (E129), se avsnitt 2 «Ambrisentan Mylan inneholder allurarød (E129)», og indigokarmin (E132).

Hvordan Ambrisentan Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdrasjert tablett er en rosa, rund, bikonveks tablett gravert med «M» på den ene siden og «AN» på den andre siden.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdrasjert tablett er en rosa, kapselformet tablett gravert med «M» på den ene siden og «AN1» på den andre siden.

Ambrisentan Mylan markedsføres som 5 mg og 10 mg filmdrasjerte tabletter i pakninger på 30 tabletter og endoseblisterpakninger på 30x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for
innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Mylan S.A.S
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

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

Ísland

BGP Products ApS
Tel: +45 28116932
(Danmörk)

Italia

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

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: +357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.