

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje približno 26 mg laktoze in 10 mikrogramov alurno rdečega barvila AC.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta premera približno 5,7 mm, z vtisnjeno oznako „M“ na eni strani in „AN“ na drugi strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Ambrisentan Mylan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – pulmonary arterial hypertension) pri odraslih bolnikih v II. do III. funkcijskem razredu po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatični PAH (IPAH) in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Monoterapija z ambrisentanom

Zdravilo Ambrisentan Mylan bolnik jemlje peroralno v začetnem odmerku 5 mg enkrat na dan; odmerek je mogoče povečati na 10 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja.

Ambrisentan v kombinaciji s tadalafilom

Če zdravilo Ambrisentan Mylan bolnik uporablja v kombinaciji s tadalafilom, je treba odmerek zdravila Ambrisentan Mylan titrirati na 10 mg enkrat na dan.

V študiji AMBITION so bolniki prvih 8 tednov prejeli 5 mg ambrisentana na dan, preden so jim odmerek povečali na 10 mg, odvisno od prenašanja (glejte poglavje 5.1). Med uporabo v kombinaciji s tadalafilom so bolniki zdravljenje začeli s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila. Odvisno od prenašanja so odmerek tadalafila po 4 tednih povečali na 40 mg, odmerek ambrisentana pa po 8 tednih na 10 mg. To je doseglo več kot 90 % bolnikov. Odmerke je bilo mogoče tudi zmanjšati, odvisno od prenašanja zdravila.

Maloštevilni podatki kažejo, da nenadna prekinitve zdravljenja z ambrisentanom ni povezana s povratnim pojavom poslabšanja PAH.

Med sočasno uporabo s ciklosporinom A je treba odmerek ambrisentana omejiti na 5 mg enkrat na dan, bolnika pa je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) so izkušnje z uporabo ambrisentana omejene. Pri tej podskupini bolnikov je treba zdravljenje uvesti previdno, pri povečanju odmerka ambrisentana na 10 mg pa je potrebna še posebna previdnost.

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) uporabe ambrisentana niso raziskovali. Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, bi okvara jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Zato se ambrisentana ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem jetrnih aminotransferaz (več kot 3-kratna vrednost zgornje meje normalne vrednosti ( $> 3 \times ZMN$ )); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ambrisentana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.3 glede razpoložljivih podatkov pri mladih živalih).

#### Način uporabe

Priporočljivo je, da bolnik tableto pogoltne celo. Lahko jo jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da bolniki tablet ne lomijo, ne drobijo in ne žvečijo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).

Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) ali obeh)  $> 3 \times ZMN$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ambrisentan ni bil raziskan pri zadostnem številu bolnikov, da bi lahko ugotovili razmerje med koristjo in tveganjem pri PAH funkcijskega razreda I po SZO.

Pri bolnikih s PAH funkcijskega razreda IV po SZO učinkovitost ambrisentana kot samostojnega zdravila ni bila dokazana. Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o obliki zdravljenja, ki je priporočljiva za hud stadij bolezni (npr. epoprostenol).

##### Delovanje jeter

V povezavi s PAH so poročali o motnjah delovanja jeter. Med uporabo ambrisentana so opazili primere, ki se ujemajo z avtoimunskim hepatitisom, vključno z možnimi poslabšanji že obstoječega avtoimunskega hepatitisa, okvaro jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov, kar bi lahko bilo povezano z zdravljenjem (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z ambrisentanom ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT in AST). Pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi ALT ali AST ali obeh  $> 3 \times \text{ZMN}$  se zdravljenje z ambrisentanom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter in priporočljivo je mesečno določanje vrednosti ALT in AST. Če se pri bolniku razvije trajajoče, nepojasnjeno, klinično pomembno zvišanje ALT in/ali AST ali če zvišanje vrednosti ALT in/ali AST spremljajo znaki in simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z ambrisentanom prekiniti.

Pri bolnikih brez kliničnih simptomov okvare jeter ali zlatenice se lahko o ponovni uvedbi zdravljenja z ambrisentanom razmisli, ko se nepravilnosti jetrnih encimov odpravijo. Priporočljivo je pridobiti mnenje hepatologa.

##### Koncentracija hemoglobina

V povezavi z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA – *endothelin receptor antagonists*), vključno z ambrisentanom, so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina in hematokrita. Znižanja so se večinoma pojavila med prvimi 4 tedni zdravljenja, nato pa se je koncentracija hemoglobina običajno stabilizirala. Povprečno znižanje koncentracije hemoglobina (od 0,9 do 1,2 g/dl) v primerjavi z izhodiščem je v dolgotrajnem odprtem podaljšanju ključnih kliničnih študij 3. faze vztrajalo do 4 let zdravljenja z ambrisentanom. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s klinično pomembno anemijo uvedba zdravljenja z ambrisentanom ni priporočljiva. Med zdravljenjem z ambrisentanom je priporočljivo spremljati vrednosti hemoglobina in/ali hematokrita, na primer 1. in 3. mesec, nato pa periodično v skladu s klinično prakso. Če se vrednost hemoglobina ali hematokrita klinično pomembno zmanjša in se drugi vzroki izključijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Pojavnost anemije je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (15 %) kot med monoterapijo z ambrisentanom (7 %) ali monoterapijo s tadalafilom (11 %).

##### Zastajanje tekočin

Pri uporabi ERA, vključno z ambrisentanom, so poročali o perifernem edemu. V kliničnih študijah je bil periferni edem v večini primerov blag do zmeren, vendar pa se lahko pojavi pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, pogosteje in v hujši obliki. O perifernem edemu so pogosteje poročali pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana v kratkotrajnih kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8)

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bila zabeležena poročila o zastajanju tekočin, ki se je pojavilo v tednih po uvedbi zdravljenja z ambrisentanom. V posameznih primerih je bilo treba zastajanje tekočin ali dekompenzirano srčno popuščanje zdraviti z diuretiki ali celo uvesti bolnišnično

zdravljenje. Če pri bolniku že obstaja preobremenitev s tekočino, je to treba klinično ustrezno obvladati pred začetkom zdravljenja z ambrisentanom.

V primeru klinično pomembnega zastajanja tekočin, ki se pojavi med zdravljenjem z ambrisentanom, s posledičnim povečanjem telesne mase ali brez, je treba izvesti dodatne preiskave za ugotovitev vzroka, tako v povezavi z ambrisentanom kot osnovnim srčnim popuščanjem, in presoditi o morebitni potrebi po specifičnem zdravljenju ali ukinitvi zdravljenja z ambrisentanom. Pojavnost perifernih edemov je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (45 %) kot med monoterapijo z ambrisentanom (38 %) ali monoterapijo s tadalafilom (28 %). Pojavljanje perifernih edemov je bilo največje v prvem mesecu po uvedbi zdravljenja.

### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z zdravilom Ambrisentan Mylan ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. V primeru dvoma o primerni obliki kontracepcije pri posamezni bolnici je treba pridobiti mnenje ginekologa. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Pljučna venookluzivna bolezen

Med uporabo vazodilacijskih zdravil, kakršna so ERA, so bili pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo opisani primeri pljučnega edema. Če se bolnikom s PAH med zdravljenjem z ambrisentanom razvije akutni pljučni edem, je treba upoštevati možnost pljučne venookluzivne bolezni.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Bolnike, ki prejema ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Pomožne snovi

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete vsebujejo azo barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V *in vitro* in *in vivo* predkliničnih študijah ambrisentan pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral ali induciral encimov, ki presnavljajo zdravila v I. in II. fazi, kar kaže na majhno možnost, da bi ambrisentan spremenil profil zdravil, ki se presnavljajo po teh presnovnih poteh.

Potencial ambrisentana za indukcijo aktivnosti CYP3A4 so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Rezultati raziskav ne kažejo inducirajočega učinka ambrisentana na izoencim CYP3A4.

### Ciklosporin A

Sočasna uporaba ambrisentana in ciklosporina A v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih prostovoljcih povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti ambrisentanu. To je lahko posledica inhibicije transporterjev in presnovnih encimov, vpletenih v farmakokinetiko ambrisentana, s ciklosporinom A. Zato je treba odmerek ambrisentana med sočasno uporabo s ciklosporinom A

omejiti na 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana ne vplivajo na izpostavljenost ciklosporinu A, zato odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

### Rifampicin

Sočasna uporaba rifampicina (zaviralec transportnega polipeptida organskih anionov [OATP], močan induktor CYP3A in 2C19 ter induktor P-gp in uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz [UGT]) je bila pri zdravih prostovoljcih povezana s prehodnim (približno 2-kratnim) povečanjem izpostavljenosti ambrisentanu po prvih odmerkih. Toda po 8 dneh uporaba rifampicina v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Zaviralci fosfodiesteraz

Pri zdravih prostovoljcih se pri sočasni uporabi ambrisentana z zaviralcem fosfodiesteraze, bodisi sildenafilom ali tadalafilom (oba sta substrata za CYP3A4), farmakokinetika zaviralca fosfodiesteraze ali ambrisentana ni pomembneje spremenila (glejte poglavje 5.2).

### Druga usmerjena zdravila za PAH

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s PAH učinkovitosti in varnosti ambrisentana pri sočasni uporabi z drugimi zdravili za zdravljenje PAH (npr. prostanoidi in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze) niso posebej proučevali (glejte poglavje 5.1). Na podlagi znanih podatkov o biotransformaciji ni pričakovati specifičnih medsebojnih delovanj s spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze ali prostanoidi (glejte poglavje 5.2). Vendar pa s temi učinkovinami niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

### Peroralni kontraceptivi

V kliničnih študijah pri zdravih prostovoljkah odmerjanje ambrisentana 10 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ni pomembno vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka etinilestradiolske in noretindronske sestavine kombiniranega peroralnega kontraceptiva (glejte poglavje 5.2). Na podlagi te farmakokinetične študije ni pričakovati, da bi ambrisentan pomembno vplival na izpostavljenost estrogenskim oz. progestogenskim kontraceptivom.

### Varfarin

V študiji pri zdravih prostovoljcih ambrisentan ni vplival na farmakokinetiko v stanju dinamičnega ravnovesja in antikoagulantno delovanje varfarina (glejte poglavje 5.2). Tudi varfarin ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana. Poleg tega pa ambrisentan pri bolnikih na splošno tudi ni vplival na tedenski odmerek antikoagulanta varfarinskega tipa, protrombinski čas (PT – *Prothrombin Time*) in mednarodno normalizirano razmerje (INR – *International Normalized Ratio*).

### Ketokonazol

Uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno povečala izpostavljenosti ambrisentanu (glejte poglavje 5.2).

### Vpliv ambrisentana na ksenobiotske prenašalce

*In vitro* ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s P-glikoproteinom (Pgp), proteinom odpornosti na rak dojke (BCRP), proteinom 2 za odpornost na več zdravil (MRP2), iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP), transportnim polipeptidom organskih anionov (OATP1B1 in OATP1B3) in od natrija odvisnim sotransportnim polipeptidom za tavroholat (NTCP).

Ambrisentan je substrat iztoka, ki ga posreduje Pgp.

Tudi študije na podganjih jetrnih parenhimskih celicah *in vitro* so pokazale, da ambrisentan ne inducira ekspresije beljakovin Pgp, BSEP ali MRP2.

Pri zdravih prostovoljcih pri uporabi ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina, substrata za Pgp (glejte poglavje 5.2).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z ambrisentanom ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti.

##### Nosečnost

Med nosečnostjo je uporaba ambrisentana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Študije na živalih kažejo, da je ambrisentan teratogen. Pri človeku ni izkušenj.

Ženskam, ki se zdravijo z ambrisentanom, je treba pojasniti možnost škodljivega delovanja na plod. Če ženska zanosi, je treba uvesti alternativno obliko zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3).

##### Dojenje

Ni znano, če se ambrisentan izloča v materino mleko. Izločanja ambrisentana v mleko pri živalih niso raziskovali. Zato je pri bolnicah, ki jemljejo ambrisentan, dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Pojav atrofije tubulov mod pri samcih so povezali s kronično uporabo ERA, vključno z ambrisentanom (glejte poglavje 5.3). Čeprav študija ARIES-E ni prinesla nobenih jasnih dokazov o škodljivih učinkih dolgoročne izpostavljenosti ambrisentanu na število semenčic, je bila kronična uporaba ambrisentana povezana s spremenjenimi označevalci spermatogeneze. Ugotovili so znižanje plazemske koncentracije inhibina B in zvišanje plazemske koncentracije FSH. Vpliv na plodnost moških ni znan, vendar ni mogoče izključiti poslabšanja spermatogeneze. V kliničnih študijah se pri dolgotrajni uporabi ambrisentana vrednost testosterona v plazmi ni spremenila.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ambrisentan ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov ambrisentana (npr. hipotenzijo, omotico, astenijo in utrujenost) (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti seznanjeni, kako bi nanje lahko vplival ambrisentan, preden vozijo ali upravljajo stroje.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost ambrisentana so v kliničnih preskušanjih vrednotili v monoterapiji in/ali v kombinaciji pri več kot 1.200 bolnikih s PAH (glejte poglavje 5.1). V nadaljevanju so po organskih sistemih in pogostnosti

navedeni neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v 12-tedenskem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju.

Podatki iz dolgotrajnejših študij, ki niso bile kontrolirane s placebom (ARIES-E in AMBITION (kombinacija s tadalafilom)) so navedeni v nadaljevanju. Med dolgoročnim zdravljenjem in med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom niso ugotovili kakšnih prej še neznanih neželenih učinkov. Pri daljšem opazovanju v nenadzorovanih študijah (srednji čas opazovanja 79 tednov) je bil varnostni profil podoben varnostnemu profilu v kratkotrajnejših študijah. Predstavljeni so tudi redni farmakovigilančni podatki.

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi z ambrisentanom, so bili periferni edemi, zastajanje tekočine in glavoboli (vključno s sinusnim glavobolom, migreno). V kratkotrajnih kliničnih študijah je večji odmerek (10 mg) spremljala večja incidenca teh neželenih učinkov, periferni edemi pa so bili praviloma hujši pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je pri kategoriji pogostnosti upoštevan višji odmerek ambrisentana. Kategorije pogostnosti ne upoštevajo drugih dejavnikov, vključno z različno dolžino trajanja študij, predhodnim zdravstvenim stanjem in izhodišnimi značilnostmi bolnika. Možno je, da kategorije pogostnosti neželenih učinkov, določene na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj, ne odražajo pogostnosti neželenih učinkov med običajno klinično prakso. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C in po prihodu zdravila na trg)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION in ARIES-E)</b>	<b>Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			
anemija (znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita)	pogosti <sup>1</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			
preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, izpuščaj in pruritus)	občasni	pogosti	pogosti
<i>Bolezni živčevja</i>			
glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno)	zelo pogosti <sup>2</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
omotica	pogosti <sup>3</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Očesne bolezni</i>			
zamegljen vid, okvara vida	neznana <sup>4</sup>	pogosti	pogosti
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			
tinitus	NP	NP	pogosti
nenadna izguba sluha	NP	NP	občasni



	<b>Ambrisentan (ARIES-C in po prihodu zdravila na trg)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION in ARIES-E)</b>	<b>Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)</b>
<i>Srčne bolezni</i>			
srčno popuščanje	pogosti <sup>5</sup>	pogosti	pogosti
palpitacije	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Žilne bolezni</i>			
hipotenzija	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
vročinski oblivi	pogosti	pogosti	zelo pogosti
sinkopa	občasni <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			
epistaksa	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
dispneja	pogosti <sup>3,6</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
kongestija zgornjih dihal (to je nosne votline, sinusov), sinuzitis, nazofaringitis, rinitis	pogosti <sup>7</sup>		
nazofaringitis		zelo pogosti	zelo pogosti
sinuzitis, rinitis		pogosti	pogosti
zamašenost nosu		zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>			
navzea, bruhanje, driska	pogosti <sup>3</sup>		
navzea		zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje		pogosti	zelo pogosti
driska		zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	pogosti	pogosti	pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			
okvara jeter (glejte poglavje 4.4)	občasni <sup>3, 8</sup>	NP	NP
avtoimunski hepatitis (glejte poglavje 4.4)	občasni <sup>3, 8</sup>	NP	NP
zvišanje jetrnih transaminaz	pogosti <sup>3</sup>	NP	NP
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
izpuščaj	NP	pogosti <sup>9</sup>	pogosti <sup>9</sup>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
periferni edemi, zastajanje tekočine	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine/nelagodje v prsnem košu	pogosti	pogosti	zelo pogosti
astenija	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
utrujenost	pogosti <sup>3</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti

NP – ni poročano

<sup>1</sup> Glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“.

<sup>2</sup> Glavobol je bil pogostejši pri 10 mg odmerku ambrisentana.

<sup>3</sup> Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja in pogostnosti na podlagi izkušenj kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom.

- <sup>4</sup> Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja
- <sup>5</sup> Večina opisanih primerov srčnega popuščanja je bila povezana z zastajanjem tekočine. Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja, pogostnosti temeljijo na statističnem modeliranju podatkov iz kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom.
- <sup>6</sup> Opisani so bili primeri poslabšanja dispneje nejasne etiologije, ki se je pojavila kmalu po začetku zdravljenja z ambrisentanom.
- <sup>7</sup> Pojavnost nosne kongestije je bila med zdravljenjem z ambrisentanom odvisna od odmerka.
- <sup>8</sup> Med zdravljenjem z ambrisentanom so bili opisani primeri avtoimunskega hepatitisa, vključno s primeri poslabšanja avtoimunskega hepatitisa, in okvara jeter.
- <sup>9</sup> Izraz izpuščaj obsega eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Znižana koncentracija hemoglobina.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.4). Znižana koncentracija hemoglobina (anemija) je bila pogostejša pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana.

Pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, se je med 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi kliničnimi študijami 3. faze srednja vrednost koncentracije hemoglobina znižala, kar so ugotovili že 4. teden (znižanje za 0,83 g/dl). Srednja sprememba od izhodišča se je v naslednjih 8 tednih ustalila. V skupini, ki je prejela ambrisentan, se je pri skupno 17 bolnikih (6,5 %) koncentracija hemoglobina od izhodišča znižala za  $\geq 15\%$  in je bila nižja od spodnje meje normalne vrednosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih s PAH ni izkušenj z ambrisentanom v dnevni odmerkih, večjih od 10 mg. Pri zdravih prostovoljcih so bili enkratni odmerki po 50 in 100 mg (5- do 10-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka) povezani z glavobolom, zardevanjem, omotico, navzeo in nosno kongestijo.

V primeru prevelikega odmerka ambrisentana se zaradi mehanizma delovanja zdravila lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavje 5.3). V primeru izrazite hipotenzije bo morda treba uvesti aktivno kardiovaskularno podporo. Specifični antidot ni na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX02

#### Mehanizem delovanja

Ambrisentan je peroralno delujoč antagonist endotelinskih receptorjev (ERA) iz razreda propanojske kisline, selektiven za receptorje endotelin A (ET<sub>A</sub>). Endotelin ima pomembno vlogo pri patofiziologiji PAH.

- Ambrisentan je močan (K<sub>i</sub> 0,016 nM) in izredno selektiven antagonist ET<sub>A</sub> (približno 4.000-krat bolj selektiven za ET<sub>A</sub> kot za ET<sub>B</sub>).

- Ambrisentan blokira podtip receptorjev ET<sub>A</sub>, ki se nahajajo predvsem v gladkih mišičnih celicah žilne stene in srčnih miocitih. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, kar ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic.
- Zaradi večje selektivnosti ambrisentana za receptorje ET<sub>A</sub> kot receptorje ET<sub>B</sub> pričakujemo, da se bo z receptorjem ET<sub>B</sub> posredovana tvorba vazodilatatorjev dušikovega oksida in prostaciklina ohranila.

### Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični s placebom nadzorovani ključni študiji 3. faze (ARIES-1 in 2). Študija ARIES-1, ki je vključevala 201 bolnika, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 5 mg in 10 mg s placebom. Študija ARIES-2, ki je vključevala 192 bolnikov, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 2,5 mg in 5 mg s placebom. V obeh študijah so ambrisentan uvedli dodatno k podpornemu/osnovnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo kombinacijo digoksina, antikoagulantov, diuretikov, kisika in vazodilatatorjev (zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci ACE). Vključeni bolniki so imeli IPAH ali PAH, povezano z boleznijo vezivnega tkiva (PAH-CTD). Večina bolnikov je imela simptome funkcijskega razreda II (38,4 %) ali razreda III (55,0 %) po SZO. Bolniki, ki so že imeli bolezen jeter (ciroza ali klinično pomembno zvišanje aktivnosti aminotransferaz), in bolniki, ki so se zdravili z drugo obliko usmerjenega zdravljenja PAH (npr. s prostanoidi), so bili izključeni. V teh študijah niso vrednotili hemodinamskih parametrov.

Primarni opazovani dogodek študij 3. faze je bil izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z izhodiščem pri 6-minutni hoji (6MWD – *6 minute walk distance*) po 12 tednih. V obeh študijah je zdravljenje z ambrisentanom pomembno izboljšalo rezultat 6MWD pri vseh odmerkih ambrisentana.

V skupini, ki je prejela 5 mg odmerka, je v študiji ARIES-1 na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu v primerjavi z izhodiščem znašalo 30,6 m (95-% interval zaupanja: 2,9 do 58,3;  $p = 0,008$ ), v študiji ARIES-2 pa 59,4 m (95-% interval zaupanja: 29,6 do 89,3;  $p < 0,001$ ). V študiji ARIES-1 je pri bolnikih v skupini, ki so prejeli 10 mg odmerka, na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu znašalo 51,4 m (95-% interval zaupanja: 26,6 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

Izvedena je bila tudi vnaprej določena kombinirana analiza študij 3. faze (ARIES-C). Za 5 mg odmerka je bilo na placebo prilagojeno izboljšanje rezultata 6MWD 44,6 m (95 % interval zaupanja: 24,3 do 64,9;  $p < 0,001$ ), za 10 mg odmerka pa 52,5 m (95-% interval zaupanja: 28,8 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

V študiji ARIES-2 je ambrisentan (skupina s kombiniranim odmerkom) v primerjavi s placebom pomembno podaljšal čas do kliničnega poslabšanja PAH ( $p < 0,001$ ), razmerje tveganja kaže 80% zmanjšanje (95-% interval zaupanja: od 47 % do 92 %). V vrednotenje so bili vključeni: smrt, presaditev pljuč, sprejem na zdravljenje v bolnišnico zaradi PAH, septostomija preddvornega pretina, uvedba drugih zdravil za zdravljenje PAH in zgodnji izključitveni kriteriji. V skupini s kombiniranim odmerkom je bilo opaženo statistično pomembno izboljšanje ( $3,41 \pm 6,96$ ) na lestvici telesne zmogljivosti vprašalnika o kakovosti življenja SF-36 (SF-36 Health Survey) v primerjavi s placebom ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Zdravljenje z ambrisentanom je v 12. tednu statistično pomembno izboljšalo indeks dispneje po Borgu (BDI-Borg Dyspnea Index) (na placebo prilagojeni BDI  $-1,1$  (95-% interval zaupanja: od  $-1,8$  do  $-0,4$ ;  $p = 0,019$ ; skupina s kombiniranim odmerkom)).

### Dolgoročni podatki

Bolniki, vključeni v študiji ARIES-1 in 2, so izpolnjevali pogoje za vključitev v dolgoročno odprto podaljšano študijo ARIES E ( $n = 383$ ). Kombinirana povprečna izpostavljenost je bila približno  $145 \pm 80$  tednov, najdaljša izpostavljenost pa je bila približno 295 tednov. Glavna primarna opazovana dogodka te študije sta bila incidenca in izrazitost neželenih učinkov, povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu, vključno s serumskimi LFT. Izsledki o varnosti, zabeleženi med

dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu v tej študiji, so se na splošno ujemali s tistimi v 12-tedenskih študijah, kontroliranih s placebom.

Opažena verjetnost preživetja preiskovancev, ki so prejeli ambrisentan (skupina s kombiniranimi odmerki ambrisentana) je bila 93 % po 1 letu, 85 % po 2 letih in 79 % po 3 letih.

V odprti študiji (AMB222) so ambrisentan vrednotili pri 36 bolnikih. Namen študije je bil ovrednotiti pojavnost zvišane koncentracije serumske aminotransferaze pri bolnikih, pri katerih je bilo prekinjeno predhodno zdravljenje z drugim ERA zaradi nenormalnih vrednosti aminotransferaze. Med zdravljenjem z ambrisentanom, ki je v povprečju trajalo 53 tednov, pri nobenem od vključenih bolnikov niso potrdili vrednosti serumske ALT > 3 x ZMN, ki bi zahtevala trajno prekinitvev zdravljenja. Med tem časom so odmerek ambrisentana s 5 mg na 10 mg povečali pri petdesetih odstotkih bolnikov.

Kumulativna pojavnost nenormalnih vrednosti serumske aminotransferaze > 3 x ZMN v vseh študijah 2. in 3. faze (vključno z zadevno odprto podaljšano fazo) je bila ugotovljena pri 17 od 483 oseb v srednjem času zdravljenja 79,5 tednov, kar pomeni 2,3 dogodka na 100 bolnikov-let („patient years“) izpostavljenosti ambrisentanu. V dolgotrajni, odprti podaljšani študiji ARIES E je bilo 2-letno tveganje za zvišanje serumske aminotransferaze na > 3-kratno ZMN pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, 3,9 %.

#### Drugi klinični podatki

Pri bolnikih s PAH je bilo po 12 tednih (n = 29) v študiji 2. faze (AMB220) opaženo izboljšanje hemodinamskih parametrov. Zaradi zdravljenja z ambrisentanom se je povečal srednji srčni indeks, zmanjšal srednji pljučni arterijski krvni tlak in zmanjšal srednji pljučni žilni upor.

Med zdravljenjem z ambrisentanom je bilo opisano znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. V 12-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do konca zdravljenja 3 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka 4,2 mmHg. Povprečno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka se je v dolgotrajni odprti študiji ARIES-E ohranilo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom.

Pri zdravih prostovoljcih pri študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana ali sildenafilila. Osebe so kombinacijo dobro prenašale. Ambrisentan in sildenafilil je v študiji ARIES-E sočasno uporabljalo 22 bolnikov (5,7 %), v študiji AMB222 pa 17 bolnikov (47 %). Pri teh bolnikih dodatnih težav z varnostjo niso odkrili.

#### Klinična učinkovitost v kombinaciji s tadalafilom

Izvedli so multicentrično, dvojno slepo, z dogodki vodeno študijo izidov 3. faze s primerjalno učinkovino (AMB112565/AMBITION) za oceno učinkovitosti začetne kombinacije ambrisentana in tadalafila v primerjavi z monoterapijo z enim in drugim. Študija je zajela 500 še nezdravljenih bolnikov s PAH, ki so bili v razmerju 2 : 1 : 1 randomizirani na kombinirano zdravljenje ali na eno ali drugo monoterapijo. Noben bolnik ni prejemal samo placeba. Primarna analiza je primerjala skupino s kombiniranim zdravljenjem s kumulativnima skupinama z monoterapijo. Narejene so bile tudi podporne primerjave skupine s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi z vsako posamezno skupino z monoterapijo. Po preiskovalčevih merilih niso bili vključeni bolniki s pomembno anemijo, zastajanjem tekočine ali redkimi boleznimi mrežnice. Prav tako niso bili vključeni bolniki z izhodiščnimi vrednostmi ALT oz. AST > 2 x ZMN.

Izhodiščno 96 % bolnikov predhodno še ni bilo deležnih nobenega specifičnega zdravljenja PAH in mediani čas od postavitve diagnoze do vstopa v študijo je bil 22 dni. Bolniki so začeli zdravljenje s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila, nato pa so jim odmerek tadalafila povečali na 40 mg po 4 tednih in odmerek ambrisentana na 10 mg po 8 tednih, če ni bilo nobenih težav s prenašanjem. Mediano dvojno slepo trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo je bilo več kot 1,5 leta.

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka kliničnega neuspeha, opredeljenega kot:

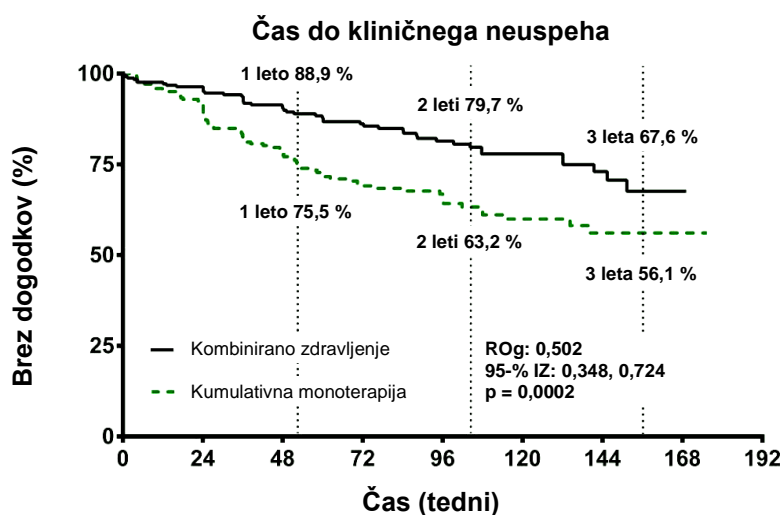
- smrt ali
- sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH,
- napredovanje bolezni,
- nezadovoljiv dolgoročen klinični odziv.

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 54 let (standardni odklon 15, razpon 18 – 75 let). Izhodiščno so bili bolniki v II. (31 %) in III. (69 %) funkcijskem razredu po SZO. Najpogostejši vzrok je bila v študijski populaciji idiopatska ali dedna PAH (56 %), sledili so PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (37 %), PAH, povezana z zdravili in toksini (3 %), korigirane enostavne prirojene srčne napake (2 %) in HIV (2 %). Bolniki v II. in III. funkcijskem razredu po SZO so imeli izhodiščno 6-minutno prehojeno razdaljo (6MWD) 353 metrov.

### Opazovani dogodki izida

Kombinirano zdravljenje je do obiska za končno oceno v primerjavi s kumulativnima skupinama z monoterapijo doseglo 50 % zmanjšanje tveganja (razmerje ogroženosti [ROg] 0,502, 95-% IZ: od 0,348 do 0,724,  $p = 0,0002$ ) sestavljenega opazovanega dogodka kliničnega neuspeha [slika 1 in preglednica 1]. Vodilni vpliv pri terapevtskem učinku je imelo 63-odstotno zmanjšanje sprejemov v bolnišnico s kombiniranim zdravljenjem; pojavilo se je zgodaj in se je ohranilo. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja na primarni opazovani dogodek se je skladala s primerjavo z vsako posamezno monoterapijo in v podskupinah po starosti, etničnem izvoru, geografski regiji in etiologiji (iPAH/hPAH in PAH-CTD). Učinek je bil značilen tako pri bolnikih v II. kot v III. funkcijskem razredu.

Slika 1



Število ogroženih:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinirano:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Kumulativna monoterapija:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Preglednica 1

	<b>Ambrisentan + tadalafil (N = 253)</b>	<b>Monoterapija kumulativno (N = 247)</b>	<b>Monoterapija z ambrisentanom (N = 126)</b>	<b>Monoterapija s tadalafilom (N = 121)</b>
<b>Prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Klinični neuspeh, št. (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Vrednost p, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponenta kot prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Smrt (zaradi vseh vzrokov)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Napredovanje bolezni	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Nezadovoljiv dolgoročni klinični odziv	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
<b>Čas od prvega sprejema v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH (presojeno)</b>				
Prvi sprejem v bolnišnico, št. (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)		0,372	0,323	0,442
Vrednost p, log-rang test		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundarni opazovani dogodki

Testirani so bili sekundarni opazovani dogodki:

Preglednica 2

Sekundarni opazovani dogodki (sprememba od izhodišča do 24. tedna)	<b>Ambrisentan + tadalafil</b>	<b>Monoterapija kumulativno</b>	Razlika in interval zaupanja	Vrednost p
NT-proBNP (% znižanja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95-% IZ: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% bolnikov, ki so dosegli zadovoljiv klinični odziv 24. teden	39	29	Razmerje obetov 1,56; 95-% IZ: 1,05, 2,32	p = 0,026
6-minutna prehojena razdalja (metri, mediana sprememba)	49,0	23,8	22,75 m; 95-% IZ: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatska pljučna fibroza

Potekala je študija 492 bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), od katerih jih je 11 % imelo sekundarno pljučno hipertenzijo (skupina 3 po Svetovni zdravstveni organizaciji); ambrisentan jih je prejelo 329 in placebo 163. Ta študija (študija ARTEMIS-IPF) se je predčasno končala, ko je bilo ugotovljeno, da ne bo mogoče doseči primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti. V skupini, ki je prejela ambrisentan, so zabeležili devetdeset dogodkov (27 %)

napredovanja IPF (vključno s hospitalizacijo zaradi dihalnih razlogov) ali smrti; v skupini, ki je prejela placebo, pa so takšnih dogodkov zabeležili 28 (17 %). Ambrisentan je zato kontraindiciran pri bolnikih z IPF s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 4.3).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Absorpcija ambrisentana pri človeku je hitra. Največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) ambrisentana se tipično pojavijo približno 1,5 ure po peroralnem odmerku, tako pri jemanju zdravila na tešče kot po obroku. V območju terapevtskih odmerkov se  $C_{max}$  in površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) povečujeta proporcionalno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je običajno doseženo po 4-dnevem zdravljenju.

V študiji vpliva hrane so zdravi prostovoljci prejeli ambrisentan na tešče in po obroku z veliko vsebnostjo maščob. Študija kaže, da se je vrednost  $C_{max}$  zmanjšala za 12 %, vrednost AUC pa se ni spremenila. To zmanjšanje največje koncentracije ni klinično pomembno, zato lahko bolniki ambrisentan jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Ambrisentan se v velikem obsegu veže na plazemske proteine. Vezava ambrisentana na plazemske proteine je bila *in vitro* v povprečju 98,8-odstotna in v razponu od 0,2 do 20 mikrogramov/ml neodvisna od koncentracije.

Ambrisentan se v glavnem veže na albumin (96,5 %), v manjšem obsegu pa tudi na alfa<sub>1</sub>-kislilipoprotein.

Porazdelitev ambrisentana v eritrocite je majhna. Srednje razmerje kri: plazma je pri moških 0,57, pri ženskah pa 0,61.

### Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidni (propanojska kislina) ERA.

Ambrisentan se glukuronidira s številnimi UGT izoencimi (UGT1A9S, UGT2B7S in UGT1A3S), pri čemer se tvori ambrisentan glukuronid (13 %). Ambrisentan se tudi oksidativno presnavlja, predvsem s CYP3A4 in v manjšem obsegu s CYP3A5 in CYP2C19, do 4-hidroksimetil ambrisentana (21 %), ki se nadalje glukuronidira do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5 %). Vezavna afiniteta 4-hidroksimetil ambrisentana za humane endotelinske receptorje je 65-krat manjša od vezavne afinitete ambrisentana. Pri koncentracijah, opaženih v plazmi (približno 4 % v primerjavi z izvornim ambrisentanom), torej ne pričakujemo, da bi 4-hidroksimetil ambrisentan prispeval k farmakološki aktivnosti ambrisentana.

Podatki *in vitro* kažejo, da ambrisentan pri 300  $\mu$ M v manj kot 50 % zavira izoencime UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 (do 25 %). *In vitro*, ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in NTCP. Poleg tega ambrisentan v podganjih jetrnih parenhimskih celicah ni induciral ekspresije beljakovin MRP2, Pgp ali BSEP. Vsi *in vitro* podatki skupaj kažejo, da pri klinično pomembnih koncentracijah ambrisentana ( $C_{max}$  v plazmi do 3,2  $\mu$ M) ni pričakovati vpliva na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ali na transport z BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ali NTCP.

Učinek ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko in farmakodinamiko enkratnega odmerka varfarina (25 mg), vrednoteno s PT in INR, so raziskovali pri 20 zdravih prostovoljcih. Ambrisentan ni imel nobenih klinično pomembnih učinkov na

farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina. Pri sočasni uporabi tudi varfarin ni vplival na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek 7-dnevne uporabe sildenafil (20 mg trikrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana in učinek 7-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka sildenafil so raziskovali pri 19 zdravih prostovoljcih. Z izjemo 13-odstotnega povečanja vrednosti  $C_{max}$  sildenafil pri sočasni uporabi ambrisentana drugih sprememb farmakokinetičnih parametrov sildenafil, N-desmetil-sildenafil in ambrisentana niso zasledili. To rahlo povečanje vrednosti  $C_{max}$  sildenafil ni klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

Pri 23 zdravih prostovoljcih so raziskali vpliv ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka tadalafil in vpliv tadalafil (40 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana. Ugotovili so, da ambrisentan ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko tadalafil. Podobno tudi sočasna uporaba tadalafil ne vpliva na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ketokonazola (400 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega 10 mg odmerka ambrisentana so raziskovali pri 16 zdravih prostovoljcih. Izpostavljenost ambrisentanu so ovrednotili z  $AUC_{(0-inf)}$  in  $C_{max}$ . Ti vrednosti sta se povečali, in sicer  $AUC_{(0-inf)}$  za 35 %,  $C_{max}$  pa za 20 %. Verjetnost, da bi te spremembe v izpostavljenosti imele kakršenkoli klinični pomen, je majhna, zato se ambrisentan lahko uporablja skupaj s ketokonazolom.

Učinke ponavljajočih se odmerkov ciklosporina A (100 – 150 mg dvakrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (5 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja in učinke ponavljajočih se odmerkov ambrisentana (5 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ciklosporina A (100–150 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Med uporabo večkratnih odmerkov ciklosporina A se je  $C_{max}$  ambrisentana povečala za 48 % in  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana za 121 %. Na podlagi teh sprememb je treba odmerke ambrisentana omejiti na 5 mg enkrat na dan, kadar se jemlje v kombinaciji s ciklosporinom A (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana pa na izpostavljenost ciklosporinu A ne vplivajo klinično pomembno in odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

Učinke enkratnega in ponavljajočega se odmerjanja rifampicina (600 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Po začetnih odmerkih rifampicina so ugotovili prehodno povečanje  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana (121 % po prvem in 116 % po drugem odmerku rifampicina), verjetno zaradi zavrtja OATP z rifampicinom. Toda do 8. dne niso po uporabi več odmerkov rifampicina ugotovili nobenega klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina so raziskovali pri 15 zdravih prostovoljcih. Pri ponavljajočih se odmerkih ambrisentana so ugotovili rahlo zvišanje vrednosti  $AUC_{0-last}$  digoksina in najmanjših koncentracij digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ter zvišanje vrednosti  $C_{max}$  digoksina za 29 %. Smatra se, da večja izpostavljenost digoksinu, opažena pri ponavljajočem se odmerku ambrisentana, ni klinično pomembna, zato odmerka digoksina ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Pri zdravih prostovoljkah so raziskali učinke 12-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka peroralnega kontraceptiva z etinilestradiolom (35 µg) in noretindronom (1 mg).  $C_{max}$  in  $AUC_{(0-\infty)}$  etinilestradiola sta se rahlo zmanjšali ( $C_{max}$  za 8 % in  $AUC$  za 4 %), noretindrona pa rahlo povečali ( $C_{max}$  za 13 % in  $AUC_{(0-\infty)}$  za 14 %). Te spremembe izpostavljenosti etinilestradiolu in noretindronu so majhne in ni verjetno, da bi bile klinično pomembne (glejte poglavje 4.5).



## Izločanje

Ambrisentan in njegovi presnovki se po jetrni in/ali izvenjetrni presnovi v glavnem izločijo z žolčem. V urinu se pojavi približno 22 % peroralno prejetega odmerka, od tega 3,3 % ambrisentana v nespremenjeni obliki. Pri človeku se plazemski razpolovni čas izločanja giblje od 13,6 do 16,5 ur.

## Posebne skupine bolnikov

Na osnovi analize rezultatov populacijske farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s PAH spol in starost ne vplivata pomembneje na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.2).

## Bolniki z okvaro ledvic

Ambrisentan ni podvržen pomembni ledvični presnovi ali ledvičnemu očistku (izločanju). Pri analizi populacijske farmakokinetike je bilo ugotovljeno, da je očistek kreatinina statistično pomembna kovariata, ki vpliva na očistek peroralno prejetega ambrisentana. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je obseg zmanjšanja očistka pri peroralni uporabi zmeren (20 – 40 %) in tako je klinični pomen malo verjeten. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kljub temu potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

## Bolniki z okvaro jeter

Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, lahko pričakujemo, da se bi pri okvari jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Pri analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se očistek po peroralni uporabi zmanjša v odvisnosti od zvišanja vrednosti bilirubina. Vendar pa je obseg vpliva bilirubina zmeren (v primerjavi s tipičnim bolnikom z vrednostjo bilirubina 0,6 mg/dl, bo imel bolnik z zvišano vrednostjo bilirubina 4,5 mg/dl približno za 30 % manjši očistek ambrisentana po peroralni uporabi). Pri bolnikih z okvaro jeter (s cirozo ali brez) farmakokinetike ambrisentana niso raziskovali. Zdravljenje z ambrisentanom se tako ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem vrednosti jetrnih aminotransferaz ( $> 3 \times ZMN$ ) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zaradi primarnega farmakološkega učinka zdravil iz te skupine, se pri prevelikem enkratnem odmerku ambrisentana (to je v primeru prevelikega odmerjanja) lahko zniža arterijski krvni tlak in pojavijo hipotenzija ter simptomi s tem povezane vazodilatacije.

Ni bilo dokazano, da bi ambrisentan zaviral transport žolčnih kislin ali bil očitno hepatotoksičen.

Pri glodavcih so pri dolgotrajni uporabi pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske pri človeku, poročali o vnetju in spremembah epitelija nosne votline. Pri psih so pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov ambrisentana pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 20-krat večja od izpostavljenosti bolnika, poročali o blagih vnetnih spremembah.

Pri podganah, ki so prejemale ambrisentan, so pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 3-kratni vrednosti AUC pri klinični uporabi, poročali o hiperplaziji nosne kosti etmoidnega labirinta. Pri uporabi ambrisentana pri miših ali psih o hiperplaziji nosne kosti niso poročali. Pri podganah je, na osnovi izkušenj z drugimi učinkovinami, hiperplazija nosnih školjk prepoznan odziv na vnetje nosne sluznice.

Ambrisentan je *in vitro* na sesalskih celicah v visokih koncentracijah deloval klastogeno. Pri bakterijah in v dveh *in vivo* študijah na glodavcih mutagenega ali genotoksičnega delovanja ambrisentana niso ugotovili.

Pri 2-letnih študijah peroralne uporabe pri podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenega potenciala. Samo pri najvišjem odmerku so pri podganjih samcih ugotovili majhno povečanje mamarnih fibroadenomov, ki so benigni tumorji. Sistemska izpostavljenost ambrisentanu je bila pri

podganjih samcih ob tem odmerku (na podlagi AUC v stanju dinamičnega ravnovesja) 6-krat tolikšna, kot je dosežena s kliničnim odmerkom 10 mg/dan.

Pri študijah toksičnosti in vplivov na plodnost so pri samcih podgan in miši pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih brez varnostne meje poročali o atrofiji testikularnih tubulov, ki je bila občasno povezana z aspermijo. V času vrednotenja brez dajanja zdravila te spremembe na modih niso povsem izginile. Pri študijah na psih, ki so trajale do 39 tednov, pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 35-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, sprememb na modih niso opazili. Pri podganjih samcih ambrisentan ni vplival na gibljivost semenčic pri nobenem od testiranih odmerkov (do 300 mg/kg/dan). Rahlo (< 10 %) zmanjšanje odstotka morfološko normalnih semenčic so opazili pri odmerku 300 mg/kg/dan, ne pa pri 100 mg/kg/dan (> 9-kratna klinična izpostavljenost pri 10 mg/dan). Vpliv ambrisentana na plodnost moških ni znan.

Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da je ambrisentan teratogen. Pri vseh raziskovanih odmerkih so poročali o nepravilnostih mandibule, jezika in/ali neba. Poleg tega je študija na podganah pokazala večjo pojavnost defektov medprekatnega pretina, defektov trunkusnih žil, nepravilnosti ščitnice in timusa, osifikacij bazisfenoidne kosti in poteka umbilikalne arterije na levi strani sečnega mehurja namesto na desni. Vsa zdravila iz skupine ERA lahko delujejo teratogeno.

Pri samicah podgan, ki so ambrisentan prejemale od pozne brejosti in v času laktacije, so pri izpostavljenosti, ki je bila 3-kratnik AUC pri maksimalnem priporočenem odmerku pri človeku, poročali o neželenih učinkih na vedenje mater, zmanjšanem preživetju mladičev in manjši sposobnosti za razmnoževanje mladičev (pri nekropsiji so poročali o majhnih testisih).

Pri mladih podganah, ki so ambrisentan dobivale peroralno enkrat na dan od 7. do 26., 36. ali 62. dne po skotitvi, se je pojavilo zmanjšanje mase možganov (-3 % do -8 %), brez morfoloških ali nevrovedenjskih sprememb, po opaženih dihalnih zvokih, apneji in hipoksiji. Ti učinki so se pojavili pri izpostavljenostih, ki so bile glede na AUC približno 1,8- do 7-krat tolikšne, kot so pri človeku izpostavljenosti pediatričnih bolnikov (v starosti od 9 do 15 let) ob odmerku 10 mg. Klinični pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni povsem razjasnjen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza

mikrokristalna celuloza (E460i)natrijev karmelozat, premreženi

magnezijev stearat (E570)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (delno hidroliziran)

titanov dioksid (E171)

makrogol

smukec (E553b)

alurno rdeče AC (E129)

indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

pretisni omoti PVC/PVdC

Velikosti pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet in enoodmerni pretisni omoti s 30 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet:

Datum zadnjega podaljšanja:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje približno 52 mg laktoze in 20 mikrogramov alurno rdečega barvila AC.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, velikosti približno 9,9 mm × 4,8 mm, z vtisnjeno oznako „M“ na eni strani in „AN1“ na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ambrisentan Mylan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – pulmonary arterial hypertension) pri odraslih bolnikih v II. do III. funkcijskem razredu po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatični PAH (IPAH) in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Monoterapija z ambrisentanom

Zdravilo Ambrisentan Mylan bolnik jemlje peroralno v začetnem odmerku 5 mg enkrat na dan; odmerek je mogoče povečati na 10 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja.

Ambrisentan v kombinaciji s tadalafilom

Če zdravilo Ambrisentan Mylan bolnik uporablja v kombinaciji s tadalafilom, je treba odmerek zdravila Ambrisentan Mylan titrirati na 10 mg enkrat na dan.

V študiji AMBITION so bolniki prvih 8 tednov prejeli 5 mg ambrisentana na dan, preden so jim odmerek povečali na 10 mg, odvisno od prenašanja (glejte poglavje 5.1). Med uporabo v kombinaciji s tadalafilom so bolniki zdravljenje začeli s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila. Odvisno od prenašanja so odmerek tadalafila po 4 tednih povečali na 40 mg, odmerek ambrisentana pa po 8 tednih na 10 mg. To je doseglo več kot 90 % bolnikov. Odmerke je bilo mogoče tudi zmanjšati, odvisno od prenašanja zdravila.

Maloštevilni podatki kažejo, da nenadna prekinitve zdravljenja z ambrisentanom ni povezana s povratnim pojavom poslabšanja PAH.

Med sočasno uporabo s ciklosporinom A je treba odmerek ambrisentana omejiti na 5 mg enkrat na dan, bolnika pa je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) so izkušnje z uporabo ambrisentana omejene. Pri tej podskupini bolnikov je treba zdravljenje uvesti previdno, pri povečanju odmerka ambrisentana na 10 mg pa je potrebna še posebna previdnost.

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) uporabe ambrisentana niso raziskovali. Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, bi okvara jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Zato se ambrisentana ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem jetrnih aminotransferaz (več kot 3-kratna vrednost zgornje meje normalne vrednosti ( $> 3 \times ZMN$ )); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ambrisentana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. Podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.3 glede razpoložljivih podatkov pri mladih živalih).

#### Način uporabe

Priporočljivo je, da bolnik tableto pogoltne celo. Lahko jo jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da bolniki tablet ne lomijo, ne drobijo in ne žvečijo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).

Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) ali obeh)  $> 3 \times ZMN$  (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ambrisentan ni bil raziskan pri zadostnem številu bolnikov, da bi lahko ugotovili razmerje med koristjo in tveganjem pri PAH funkcijskega razreda I po SZO.

Pri bolnikih s PAH funkcijskega razreda IV po SZO učinkovitost ambrisentana kot samostojnega zdravila ni bila dokazana. Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o obliki zdravljenja, ki je priporočljiva za hud stadij bolezni (npr. epoprostenol).

##### Delovanje jeter

V povezavi s PAH so poročali o motnjah delovanja jeter. Med uporabo ambrisentana so opazili primere, ki se ujemajo z avtoimunskim hepatitisom, vključno z možnimi poslabšanji že obstoječega avtoimunskega hepatitisa, okvaro jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov, kar bi lahko bilo povezano z zdravljenjem (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z ambrisentanom ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT in AST). Pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi ALT ali AST ali obeh  $> 3 \times \text{ZMN}$  se zdravljenje z ambrisentanom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter in priporočljivo je mesečno določanje vrednosti ALT in AST. Če se pri bolniku razvije trajajoče, nepojasnjeno, klinično pomembno zvišanje ALT in/ali AST ali če zvišanje vrednosti ALT in/ali AST spremljajo znaki in simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z ambrisentanom prekiniti.

Pri bolnikih brez kliničnih simptomov okvare jeter ali zlatenice se lahko o ponovni uvedbi zdravljenja z ambrisentanom razmisli, ko se nepravilnosti jetrnih encimov odpravijo. Priporočljivo je pridobiti mnenje hepatologa.

##### Koncentracija hemoglobina

V povezavi z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA – *endothelin receptor antagonists*), vključno z ambrisentanom, so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina in hematokrita. Znižanja so se večinoma pojavila med prvimi 4 tedni zdravljenja, nato pa se je koncentracija hemoglobina običajno stabilizirala. Povprečno znižanje koncentracije hemoglobina (od 0,9 do 1,2 g/dl) v primerjavi z izhodiščem je v dolgotrajnem odprtem podaljšanju ključnih kliničnih študij 3. faze vztrajalo do 4 let zdravljenja z ambrisentanom. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s klinično pomembno anemijo uvedba zdravljenja z ambrisentanom ni priporočljiva. Med zdravljenjem z ambrisentanom je priporočljivo spremljati vrednosti hemoglobina in/ali hematokrita, na primer 1. in 3. mesec, nato pa periodično v skladu s klinično prakso. Če se vrednost hemoglobina ali hematokrita klinično pomembno zmanjša in se drugi vzroki izključijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Pojavnost anemije je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (15 %) kot med monoterapijo z ambrisentanom (7 %) ali monoterapijo s tadalafilom (11 %).

##### Zastajanje tekočin

Pri uporabi ERA, vključno z ambrisentanom, so poročali o perifernem edemu. V kliničnih študijah je bil periferni edem v večini primerov blag do zmeren, vendar pa se lahko pojavi pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, pogosteje in v hujši obliki. O perifernem edemu so pogosteje poročali pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana v kratkotrajnih kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8)

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bila zabeležena poročila o zastajanju tekočin, ki se je pojavilo v tednih po uvedbi zdravljenja z ambrisentanom. V posameznih primerih je bilo treba zastajanje tekočin ali dekompenzirano srčno popuščanje zdraviti z diuretiki ali celo uvesti bolnišnično

zdravljenje. Če pri bolniku že obstaja preobremenitev s tekočino, je to treba klinično ustrezno obvladati pred začetkom zdravljenja z ambrisentanom.

V primeru klinično pomembnega zastajanja tekočin, ki se pojavi med zdravljenjem z ambrisentanom, s posledičnim povečanjem telesne mase ali brez, je treba izvesti dodatne preiskave za ugotovitev vzroka, tako v povezavi z ambrisentanom kot osnovnim srčnim popuščanjem, in presoditi o morebitni potrebi po specifičnem zdravljenju ali ukinitvi zdravljenja z ambrisentanom. Pojavnost perifernih edemov je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (45 %) kot med monoterapijo z ambrisentanom (38 %) ali monoterapijo s tadalafilom (28 %). Pojavljanje perifernih edemov je bilo največje v prvem mesecu po uvedbi zdravljenja.

### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z zdravilom Ambrisentan Mylan ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. V primeru dvoma o primerni obliki kontracepcije pri posamezni bolnici je treba pridobiti mnenje ginekologa. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Pljučna venookluzivna bolezen

Med uporabo vazodilacijskih zdravil, kakršna so ERA, so bili pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo opisani primeri pljučnega edema. Če se bolnikom s PAH med zdravljenjem z ambrisentanom razvije akutni pljučni edem, je treba upoštevati možnost pljučne venookluzivne bolezni.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Bolnike, ki prejema ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Pomožne snovi

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete vsebujejo azo barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V *in vitro* in *in vivo* predkliničnih študijah ambrisentan pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral ali induciral encimov, ki presnavljajo zdravila v I. in II. fazi, kar kaže na majhno možnost, da bi ambrisentan spremenil profil zdravil, ki se presnavljajo po teh presnovnih poteh.

Potencial ambrisentana za indukcijo aktivnosti CYP3A4 so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Rezultati raziskav ne kažejo inducirajočega učinka ambrisentana na izoencim CYP3A4.

### Ciklosporin A

Sočasna uporaba ambrisentana in ciklosporina A v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih prostovoljcih povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti ambrisentanu. To je lahko posledica inhibicije transporterjev in presnovnih encimov, vpletenih v farmakokinetiko ambrisentana, s ciklosporinom A. Zato je treba odmere ambrisentana med sočasno uporabo s ciklosporinom A

omejiti na 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana ne vplivajo na izpostavljenost ciklosporinu A, zato odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

### Rifampicin

Sočasna uporaba rifampicina (zaviralec transportnega polipeptida organskih anionov [OATP], močan induktor CYP3A in 2C19 ter induktor P-gp in uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz [UGT]) je bila pri zdravih prostovoljcih povezana s prehodnim (približno 2-kratnim) povečanjem izpostavljenosti ambrisentanu po prvih odmerkih. Toda po 8 dneh uporaba rifampicina v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Zaviralci fosfodiesteraz

Pri zdravih prostovoljcih se pri sočasni uporabi ambrisentana z zaviralcem fosfodiesteraze, bodisi sildenafilom ali tadalafilom (oba sta substrata za CYP3A4), farmakokinetika zaviralca fosfodiesteraze ali ambrisentana ni pomembneje spremenila (glejte poglavje 5.2).

### Druga usmerjena zdravila za PAH

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s PAH učinkovitosti in varnosti ambrisentana pri sočasni uporabi z drugimi zdravili za zdravljenje PAH (npr. prostanoidi in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze) niso posebej proučevali (glejte poglavje 5.1). Na podlagi znanih podatkov o biotransformaciji ni pričakovati specifičnih medsebojnih delovanj s spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze ali prostanoidi (glejte poglavje 5.2). Vendar pa s temi učinkovinami niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja zdravil. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

### Peroralni kontraceptivi

V kliničnih študijah pri zdravih prostovoljkah odmerjanje ambrisentana 10 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ni pomembno vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka etinilestradiolske in noretindronske sestavine kombiniranega peroralnega kontraceptiva (glejte poglavje 5.2). Na podlagi te farmakokinetične študije ni pričakovati, da bi ambrisentan pomembno vplival na izpostavljenost estrogenskim oz. progestogenskim kontraceptivom.

### Varfarin

V študiji pri zdravih prostovoljcih ambrisentan ni vplival na farmakokinetiko v stanju dinamičnega ravnovesja in antikoagulantno delovanje varfarina (glejte poglavje 5.2). Tudi varfarin ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana. Poleg tega pa ambrisentan pri bolnikih na splošno tudi ni vplival na tedenski odmerek antikoagulanta varfarinskega tipa, protrombinski čas (PT – *Prothrombin Time*) in mednarodno normalizirano razmerje (INR – *International Normalized Ratio*).

### Ketokonazol

Uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno povečala izpostavljenosti ambrisentanu (glejte poglavje 5.2).

### Vpliv ambrisentana na ksenobiotske prenašalce

*In vitro* ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s P-glikoproteinom (Pgp), proteinom odpornosti na rak dojke (BCRP), proteinom 2 za odpornost na več zdravil (MRP2), iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP), transportnim polipeptidom organskih anionov (OATP1B1 in OATP1B3) in od natrija odvisnim sotransportnim polipeptidom za tavroholat (NTCP).



Ambrisentan je substrat iztoka, ki ga posreduje Pgp.

Tudi študije na podganjih jetrnih parenhimskih celicah *in vitro* so pokazale, da ambrisentan ne inducira ekspresije beljakovin Pgp, BSEP ali MRP2.

Pri zdravih prostovoljcih pri uporabi ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina, substrata za Pgp (glejte poglavje 5.2).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z ambrisentanom ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti.

##### Nosečnost

Med nosečnostjo je uporaba ambrisentana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Študije na živalih kažejo, da je ambrisentan teratogen. Pri človeku ni izkušenj.

Ženskam, ki se zdravijo z ambrisentanom, je treba pojasniti možnost škodljivega delovanja na plod. Če ženska zanosi, je treba uvesti alternativno obliko zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3).

##### Dojenje

Ni znano, če se ambrisentan izloča v materino mleko. Izločanja ambrisentana v mleko pri živalih niso raziskovali. Zato je pri bolnicah, ki jemljejo ambrisentan, dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Pojav atrofije tubulov mod pri samcih so povezali s kronično uporabo ERA, vključno z ambrisentanom (glejte poglavje 5.3). Čeprav študija ARIES-E ni prinesla nobenih jasnih dokazov o škodljivih učinkih dolgoročne izpostavljenosti ambrisentanu na število semenčic, je bila kronična uporaba ambrisentana povezana s spremenjenimi označevalci spermatogeneze. Ugotovili so znižanje plazemske koncentracije inhibina B in zvišanje plazemske koncentracije FSH. Vpliv na plodnost moških ni znan, vendar ni mogoče izključiti poslabšanja spermatogeneze. V kliničnih študijah se pri dolgotrajni uporabi ambrisentana vrednost testosterona v plazmi ni spremenila.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ambrisentan ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov ambrisentana (npr. hipotenzijo, omotico, astenijo in utrujenost) (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti seznanjeni, kako bi nanje lahko vplival ambrisentan, preden vozijo ali upravljajo stroje.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost ambrisentana so v kliničnih preskušanjih vrednotili v monoterapiji in/ali v kombinaciji pri več kot 1.200 bolnikih s PAH (glejte poglavje 5.1). V nadaljevanju so po organskih sistemih in pogostnosti

navedeni neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v 12-tedenskem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju.

Podatki iz dolgotrajnejših študij, ki niso bile kontrolirane s placebom (ARIES-E in AMBITION (kombinacija s tadalafilom) so navedeni v nadaljevanju. Med dolgoročnim zdravljenjem in med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom niso ugotovili kakšnih prej še neznanih neželenih učinkov. Pri daljšem opazovanju v nenadzorovanih študijah (srednji čas opazovanja 79 tednov) je bil varnostni profil podoben varnostnemu profilu v kratkotrajnejših študijah. Predstavljeni so tudi redni farmakovigilančni podatki.

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi z ambrisentanom, so bili periferni edemi, zastajanje tekočine in glavoboli (vključno s sinusnim glavobolom, migreno). V kratkotrajnih kliničnih študijah je večji odmerek (10 mg) spremljala večja incidenca teh neželenih učinkov, periferni edemi pa so bili praviloma hujši pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je pri kategoriji pogostnosti upoštevan višji odmerek ambrisentana. Kategorije pogostnosti ne upoštevajo drugih dejavnikov, vključno z različno dolžino trajanja študij, predhodnim zdravstvenim stanjem in izhodišnimi značilnostmi bolnika. Možno je, da kategorije pogostnosti neželenih učinkov, določene na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj, ne odražajo pogostnosti neželenih učinkov med običajno klinično prakso. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C in po prihodu zdravila na trg)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION in ARIES-E)</b>	<b>Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			
anemija (znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita)	pogosti <sup>1</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			
preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, izpuščaj in pruritus)	občasni	pogosti	pogosti
<i>Bolezni živčevja</i>			
glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno)	zelo pogosti <sup>2</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
omotica	pogosti <sup>3</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Očesne bolezni</i>			
zamegljen vid, okvara vida	neznana <sup>4</sup>	pogosti	pogosti
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			
tinitus	NP	NP	pogosti
nenadna izguba sluha	NP	NP	občasni

	<b>Ambrisentan (ARIES-C in po prihodu zdravila na trg)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION in ARIES-E)</b>	<b>Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)</b>
<i>Srčne bolezni</i>			
srčno popuščanje	pogosti <sup>5</sup>	pogosti	pogosti
palpitacije	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Žilne bolezni</i>			
hipotenzija	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
vročinski oblivi	pogosti	pogosti	zelo pogosti
sinkopa	občasni <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			
epistaksa	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
dispneja	pogosti <sup>3,6</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti
kongestija zgornjih dihal (to je nosne votline, sinusov), sinuzitis, nazofaringitis, rinitis	pogosti <sup>7</sup>		
nazofaringitis		zelo pogosti	zelo pogosti
sinuzitis, rinitis		pogosti	pogosti
zamašenost nosu		zelo pogosti	zelo pogosti
<i>Bolezni prebavil</i>			
navzea, bruhanje, driska	pogosti <sup>3</sup>		
navzea		zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje		pogosti	zelo pogosti
driska		zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	pogosti	pogosti	pogosti
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			
okvara jeter (glejte poglavje 4.4)	občasni <sup>3, 8</sup>	NP	NP
avtoimunski hepatitis (glejte poglavje 4.4)	občasni <sup>3, 8</sup>	NP	NP
zvišanje jetrnih transaminaz	pogosti <sup>3</sup>	NP	NP
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
izpuščaj	NP	pogosti <sup>9</sup>	pogosti <sup>9</sup>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
periferni edemi, zastajanje tekočine	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine/nelagodje v prsnem košu	pogosti	pogosti	zelo pogosti
astenija	pogosti <sup>3</sup>	pogosti	pogosti
utrujenost	pogosti <sup>3</sup>	zelo pogosti	zelo pogosti

NP – ni poročano

<sup>1</sup> Glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“.

<sup>2</sup> Glavobol je bil pogostejši pri 10 mg odmerku ambrisentana.

<sup>3</sup> Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja in pogostnosti na podlagi izkušenj kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom.

- <sup>4</sup> Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja
- <sup>5</sup> Večina opisanih primerov srčnega popuščanja je bila povezana z zastajanjem tekočine. Podatki iz rednega farmakovigilančnega spremljanja, pogostnosti temeljijo na statističnem modeliranju podatkov iz kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom.
- <sup>6</sup> Opisani so bili primeri poslabšanja dispneje nejasne etiologije, ki se je pojavila kmalu po začetku zdravljenja z ambrisentanom.
- <sup>7</sup> Pojavnost nosne kongestije je bila med zdravljenjem z ambrisentanom odvisna od odmerka.
- <sup>8</sup> Med zdravljenjem z ambrisentanom so bili opisani primeri avtoimunskega hepatitisa, vključno s primeri poslabšanja avtoimunskega hepatitisa, in okvara jeter.
- <sup>9</sup> Izraz izpuščaj obsega eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Znižana koncentracija hemoglobina.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.4). Znižana koncentracija hemoglobina (anemija) je bila pogostejša pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana.

Pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, se je med 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi kliničnimi študijami 3. faze srednja vrednost koncentracije hemoglobina znižala, kar so ugotovili že 4. teden (znižanje za 0,83 g/dl). Srednja sprememba od izhodišča se je v naslednjih 8 tednih ustalila. V skupini, ki je prejela ambrisentan, se je pri skupno 17 bolnikih (6,5 %) koncentracija hemoglobina od izhodišča znižala za  $\geq 15\%$  in je bila nižja od spodnje meje normalne vrednosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih s PAH ni izkušenj z ambrisentanom v dnevni odmerkih, večjih od 10 mg. Pri zdravih prostovoljcih so bili enkratni odmerki po 50 in 100 mg (5- do 10-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka) povezani z glavobolom, zardevanjem, omotico, navzeo in nosno kongestijo.

V primeru prevelikega odmerka ambrisentana se zaradi mehanizma delovanja zdravila lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavje 5.3). V primeru izrazite hipotenzije bo morda treba uvesti aktivno kardiovaskularno podporo. Specifični antidot ni na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX02

#### Mehanizem delovanja

Ambrisentan je peroralno delujoč antagonist endotelinskih receptorjev (ERA) iz razreda propanojske kisline, selektiven za receptorje endotelin A (ET<sub>A</sub>). Endotelin ima pomembno vlogo pri patofiziologiji PAH.

- Ambrisentan je močan (K<sub>i</sub> 0,016 nM) in izredno selektiven antagonist ET<sub>A</sub> (približno 4.000-krat bolj selektiven za ET<sub>A</sub> kot za ET<sub>B</sub>).

- Ambrisentan blokira podtip receptorjev ET<sub>A</sub>, ki se nahajajo predvsem v gladkih mišičnih celicah žilne stene in srčnih miocitih. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, kar ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic.
- Zaradi večje selektivnosti ambrisentana za receptorje ET<sub>A</sub> kot receptorje ET<sub>B</sub> pričakujemo, da se bo z receptorjem ET<sub>B</sub> posredovana tvorba vazodilatatorjev dušikovega oksida in prostaciklina ohranila.

### Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični s placebom nadzorovani ključni študiji 3. faze (ARIES-1 in 2). Študija ARIES-1, ki je vključevala 201 bolnika, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 5 mg in 10 mg s placebom. Študija ARIES-2, ki je vključevala 192 bolnikov, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 2,5 mg in 5 mg s placebom. V obeh študijah so ambrisentan uvedli dodatno k podpornemu/osnovnemu zdravljenju, ki je lahko vključevalo kombinacijo digoksina, antikoagulantov, diuretikov, kisika in vazodilatatorjev (zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci ACE). Vključeni bolniki so imeli IPAH ali PAH, povezano z boleznijo vezivnega tkiva (PAH-CTD). Večina bolnikov je imela simptome funkcijskega razreda II (38,4 %) ali razreda III (55,0 %) po SZO. Bolniki, ki so že imeli bolezen jeter (ciroza ali klinično pomembno zvišanje aktivnosti aminotransferaz), in bolniki, ki so se zdravili z drugo obliko usmerjenega zdravljenja PAH (npr. s prostanoidi), so bili izključeni. V teh študijah niso vrednotili hemodinamskih parametrov.

Primarni opazovani dogodek študij 3. faze je bil izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z izhodiščem pri 6-minutni hoji (6MWD – *6 minute walk distance*) po 12 tednih. V obeh študijah je zdravljenje z ambrisentanom pomembno izboljšalo rezultat 6MWD pri vseh odmerkih ambrisentana.

V skupini, ki je prejela 5 mg odmerek, je v študiji ARIES-1 na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu v primerjavi z izhodiščem znašalo 30,6 m (95-% interval zaupanja: 2,9 do 58,3;  $p = 0,008$ ), v študiji ARIES-2 pa 59,4 m (95-% interval zaupanja: 29,6 do 89,3;  $p < 0,001$ ). V študiji ARIES-1 je pri bolnikih v skupini, ki so prejeli 10 mg odmerek, na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu znašalo 51,4 m (95-% interval zaupanja: 26,6 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

Izvedena je bila tudi vnaprej določena kombinirana analiza študij 3. faze (ARIES-C). Za 5 mg odmerek je bilo na placebo prilagojeno izboljšanje rezultata 6MWD 44,6 m (95 % interval zaupanja: 24,3 do 64,9;  $p < 0,001$ ), za 10 mg odmerek pa 52,5 m (95-% interval zaupanja: 28,8 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

V študiji ARIES-2 je ambrisentan (skupina s kombiniranim odmerkom) v primerjavi s placebom pomembno podaljšal čas do kliničnega poslabšanja PAH ( $p < 0,001$ ), razmerje tveganja kaže 80 % zmanjšanje (95-% interval zaupanja: od 47 % do 92 %). V vrednotenje so bili vključeni: smrt, presaditev pljuč, sprejem na zdravljenje v bolnišnico zaradi PAH, septostomija preddvornega pretina, uvedba drugih zdravil za zdravljenje PAH in zgodnji izključitveni kriteriji. V skupini s kombiniranim odmerkom je bilo opaženo statistično pomembno izboljšanje ( $3,41 \pm 6,96$ ) na lestvici telesne zmogljivosti vprašalnika o kakovosti življenja SF-36 (SF-36 Health Survey) v primerjavi s placebom ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Zdravljenje z ambrisentanom je v 12. tednu statistično pomembno izboljšalo indeks dispneje po Borgu (BDI-Borg Dyspnea Index) (na placebo prilagojeni BDI  $-1,1$  (95-% interval zaupanja: od  $-1,8$  do  $-0,4$ ;  $p = 0,019$ ; skupina s kombiniranim odmerkom)).

### Dolgoročni podatki

Bolniki, vključeni v študiji ARIES-1 in 2, so izpolnjevali pogoje za vključitev v dolgoročno odprto podaljšano študijo ARIES E ( $n = 383$ ). Kombinirana povprečna izpostavljenost je bila približno  $145 \pm 80$  tednov, najdaljša izpostavljenost pa je bila približno 295 tednov. Glavna primarna opazovana dogodka te študije sta bila incidenca in izrazitost neželenih učinkov, povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu, vključno s serumskimi LFT. Izsledki o varnosti, zabeleženi med

dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu v tej študiji, so se na splošno ujemali s tistimi v 12-tedenskih študijah, kontroliranih s placebom.

Opažena verjetnost preživetja preiskovancev, ki so prejeli ambrisentan (skupina s kombiniranimi odmerki ambrisentana) je bila 93 % po 1 letu, 85 % po 2 letih in 79 % po 3 letih.

V odprti študiji (AMB222) so ambrisentan vrednotili pri 36 bolnikih. Namen študije je bil ovrednotiti pojavnost zvišane koncentracije serumske aminotransferaze pri bolnikih, pri katerih je bilo prekinjeno predhodno zdravljenje z drugim ERA zaradi nenormalnih vrednosti aminotransferaze. Med zdravljenjem z ambrisentanom, ki je v povprečju trajalo 53 tednov, pri nobenem od vključenih bolnikov niso potrdili vrednosti serumske ALT > 3 x ZMN, ki bi zahtevala trajno prekinitvev zdravljenja. Med tem časom so odmerki ambrisentana s 5 mg na 10 mg povečali pri petdesetih odstotkih bolnikov.

Kumulativna pojavnost nenormalnih vrednosti serumske aminotransferaze > 3 x ZMN v vseh študijah 2. in 3. faze (vključno z zadevno odprto podaljšano fazo) je bila ugotovljena pri 17 od 483 oseb v srednjem času zdravljenja 79,5 tednov, kar pomeni 2,3 dogodka na 100 bolnikov-let („patient years“) izpostavljenosti ambrisentanu. V dolgotrajni, odprti podaljšani študiji ARIES E je bilo 2-letno tveganje za zvišanje serumske aminotransferaze na > 3-kratno ZMN pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, 3,9 %.

#### Drugi klinični podatki

Pri bolnikih s PAH je bilo po 12 tednih (n = 29) v študiji 2. faze (AMB220) opaženo izboljšanje hemodinamskih parametrov. Zaradi zdravljenja z ambrisentanom se je povečal srednji srčni indeks, zmanjšal srednji pljučni arterijski krvni tlak in zmanjšal srednji pljučni žilni upor.

Med zdravljenjem z ambrisentanom je bilo opisano znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. V 12-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do konca zdravljenja 3 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka 4,2 mmHg. Povprečno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka se je v dolgotrajni odprti študiji ARIES-E ohranilo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom.

Pri zdravih prostovoljcih pri študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana ali sildenafilila. Osebe so kombinacijo dobro prenašale. Ambrisentan in sildenafilil je v študiji ARIES-E sočasno uporabljalo 22 bolnikov (5,7 %), v študiji AMB222 pa 17 bolnikov (47 %). Pri teh bolnikih dodatnih težav z varnostjo niso odkrili.

#### Klinična učinkovitost v kombinaciji s tadalafilom

Izvedli so multicentrično, dvojno slepo, z dogodki vodeno študijo izidov 3. faze s primerjalno učinkovino (AMB112565/AMBITION) za oceno učinkovitosti začetne kombinacije ambrisentana in tadalafila v primerjavi z monoterapijo z enim in drugim. Študija je zajela 500 še nezdravljenih bolnikov s PAH, ki so bili v razmerju 2 : 1 : 1 randomizirani na kombinirano zdravljenje ali na eno ali drugo monoterapijo. Noben bolnik ni prejel samo placeba. Primarna analiza je primerjala skupino s kombiniranim zdravljenjem s kumulativnima skupinama z monoterapijo. Narejene so bile tudi podporne primerjave skupine s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi z vsako posamezno skupino z monoterapijo. Po preiskovalčevih merilih niso bili vključeni bolniki s pomembno anemijo, zastajanjem tekočine ali redkimi boleznimi mrežnice. Prav tako niso bili vključeni bolniki z izhodiščnimi vrednostmi ALT oz. AST > 2 x ZMN.

Izhodiščno 96 % bolnikov predhodno še ni bilo deležnih nobenega specifičnega zdravljenja PAH in mediani čas od postavitve diagnoze do vstopa v študijo je bil 22 dni. Bolniki so začeli zdravljenje s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila, nato pa so jim odmerki tadalafila povečali na 40 mg po 4 tednih in odmerki ambrisentana na 10 mg po 8 tednih, če ni bilo nobenih težav s prenašanjem. Mediano dvojno slepo trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo je bilo več kot 1,5 leta.

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka kliničnega neuspeha, opredeljenega kot:

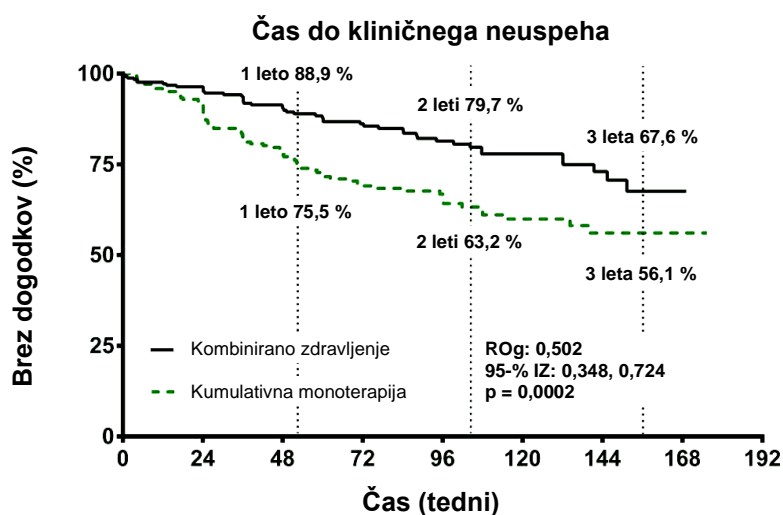
- smrt ali
- sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH,
- napredovanje bolezni,
- nezadovoljiv dolgoročen klinični odziv.

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 54 let (standardni odklon 15, razpon 18 – 75 let). Izhodiščno so bili bolniki v II. (31 %) in III. (69 %) funkcijskem razredu po SZO. Najpogostejši vzrok je bila v študijski populaciji idiopatska ali dedna PAH (56 %), sledili so PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (37 %), PAH, povezana z zdravili in toksini (3 %), korigirane enostavne prirojene srčne napake (2 %) in HIV (2 %). Bolniki v II. in III. funkcijskem razredu po SZO so imeli izhodiščno 6-minutno prehojeno razdaljo (6MWD) 353 metrov.

### Opazovani dogodki izida

Kombinirano zdravljenje je do obiska za končno oceno v primerjavi s kumulativnima skupinama z monoterapijo doseglo 50 % zmanjšanje tveganja (razmerje ogroženosti [ROg] 0,502, 95-% IZ: od 0,348 do 0,724,  $p = 0,0002$ ) sestavljenega opazovanega dogodka kliničnega neuspeha [slika 1 in preglednica 1]. Vodilni vpliv pri terapevtskem učinku je imelo 63-odstotno zmanjšanje sprejemov v bolnišnico s kombiniranim zdravljenjem; pojavilo se je zgodaj in se je ohranilo. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja na primarni opazovani dogodek se je skladala s primerjavo z vsako posamezno monoterapijo in v podskupinah po starosti, etničnem izvoru, geografski regiji in etiologiji (iPAH/hPAH in PAH-CTD). Učinek je bil značilen tako pri bolnikih v II. kot v III. funkcijskem razredu.

Slika 1



Število ogroženih:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinirano:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Kumulativna monoterapija:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Preglednica 1

	<b>Ambrisentan + tadalafil (N = 253)</b>	<b>Monoterapija kumulativno (N = 247)</b>	<b>Monoterapija z ambrisentanom (N = 126)</b>	<b>Monoterapija s tadalafilom (N = 121)</b>
<b>Prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Klinični neuspeh, št. (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Vrednost p, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponenta kot prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Smrt (zaradi vseh vzrokov)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Napredovanje bolezni	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Nezadovoljiv dolgoročni klinični odziv	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
<b>Čas od prvega sprejema v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH (presojeno)</b>				
Prvi sprejem v bolnišnico, št. (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)		0,372	0,323	0,442
Vrednost p, log-rang test		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundarni opazovani dogodki

Testirani so bili sekundarni opazovani dogodki:

Preglednica 2

Sekundarni opazovani dogodki (sprememba od izhodišča do 24. tedna)	<b>Ambrisentan + tadalafil</b>	<b>Monoterapija kumulativno</b>	Razlika in interval zaupanja	Vrednost p
NT-proBNP (% znižanja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95-% IZ: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% bolnikov, ki so dosegli zadovoljiv klinični odziv 24. teden	39	29	Razmerje obetov 1,56; 95-% IZ: 1,05, 2,32	p = 0,026
6-minutna prehojena razdalja (metri, mediana sprememba)	49,0	23,8	22,75 m; 95-% IZ: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatska pljučna fibroza

Potekala je študija 492 bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), od katerih jih je 11 % imelo sekundarno pljučno hipertenzijo (skupina 3 po Svetovni zdravstveni organizaciji); ambrisentan jih je prejelo 329 in placebo 163. Ta študija (študija ARTEMIS-IPF) se je predčasno končala, ko je bilo ugotovljeno, da ne bo mogoče doseči primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti. V skupini, ki je prejela ambrisentan, so zabeležili devetdeset dogodkov (27 %)



napredovanja IPF (vključno s hospitalizacijo zaradi dihalnih razlogov) ali smrti; v skupini, ki je prejela placebo, pa so takšnih dogodkov zabeležili 28 (17 %). Ambrisentan je zato kontraindiciran pri bolnikih z IPF s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 4.3).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Absorpcija ambrisentana pri človeku je hitra. Največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) ambrisentana se tipično pojavijo približno 1,5 ure po peroralnem odmerku, tako pri jemanju zdravila na tešče kot po obroku. V območju terapevtskih odmerkov se  $C_{max}$  in površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) povečujeta proporcionalno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je običajno doseženo po 4-dnevem zdravljenju.

V študiji vpliva hrane so zdravi prostovoljci prejeli ambrisentan na tešče in po obroku z veliko vsebnostjo maščob. Študija kaže, da se je vrednost  $C_{max}$  zmanjšala za 12 %, vrednost AUC pa se ni spremenila. To zmanjšanje največje koncentracije ni klinično pomembno, zato lahko bolniki ambrisentan jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Ambrisentan se v velikem obsegu veže na plazemske proteine. Vezava ambrisentana na plazemske proteine je bila *in vitro* v povprečju 98,8-odstotna in v razponu od 0,2 do 20 mikrogramov/ml neodvisna od koncentracije.

Ambrisentan se v glavnem veže na albumin (96,5 %), v manjšem obsegu pa tudi na alfa<sub>1</sub>-kislilipoprotein.

Porazdelitev ambrisentana v eritrocite je majhna. Srednje razmerje kri: plazma je pri moških 0,57, pri ženskah pa 0,61.

### Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidni (propanojska kislina) ERA.

Ambrisentan se glukuronidira s številnimi UGT izoencimi (UGT1A9S, UGT2B7S in UGT1A3S), pri čemer se tvori ambrisentan glukuronid (13 %). Ambrisentan se tudi oksidativno presnavlja, predvsem s CYP3A4 in v manjšem obsegu s CYP3A5 in CYP2C19, do 4-hidroksimetil ambrisentana (21 %), ki se nadalje glukuronidira do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5 %). Vezavna afiniteta 4-hidroksimetil ambrisentana za humane endotelinske receptorje je 65-krat manjša od vezavne afinitete ambrisentana. Pri koncentracijah, opaženih v plazmi (približno 4 % v primerjavi z izvornim ambrisentanom), torej ne pričakujemo, da bi 4-hidroksimetil ambrisentan prispeval k farmakološki aktivnosti ambrisentana.

Podatki *in vitro* kažejo, da ambrisentan pri 300  $\mu$ M v manj kot 50 % zavira izoencime UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 (do 25 %). *In vitro*, ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in NTCP. Poleg tega ambrisentan v podganjih jetrnih parenhimskih celicah ni induciral ekspresije beljakovin MRP2, Pgp ali BSEP. Vsi *in vitro* podatki skupaj kažejo, da pri klinično pomembnih koncentracijah ambrisentana ( $C_{max}$  v plazmi do 3,2  $\mu$ M) ni pričakovati vpliva na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ali na transport z BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ali NTCP.

Učinek ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko in farmakodinamiko enkratnega odmerka varfarina (25 mg), vrednoteno s PT in INR, so raziskovali pri 20 zdravih prostovoljcih. Ambrisentan ni imel nobenih klinično pomembnih učinkov na

farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina. Pri sočasni uporabi tudi varfarin ni vplival na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek 7-dnevne uporabe sildenafil (20 mg trikrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana in učinek 7-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka sildenafil so raziskovali pri 19 zdravih prostovoljcih. Z izjemo 13-odstotnega povečanja vrednosti  $C_{max}$  sildenafil pri sočasni uporabi ambrisentana drugih sprememb farmakokinetičnih parametrov sildenafil, N-desmetil-sildenafil in ambrisentana niso zasledili. To rahlo povečanje vrednosti  $C_{max}$  sildenafil ni klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

Pri 23 zdravih prostovoljcih so raziskali vpliv ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka tadalafil in vpliv tadalafil (40 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana. Ugotovili so, da ambrisentan ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko tadalafil. Podobno tudi sočasna uporaba tadalafil ne vpliva na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ketokonazola (400 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega 10 mg odmerka ambrisentana so raziskovali pri 16 zdravih prostovoljcih. Izpostavljenost ambrisentanu so ovrednotili z  $AUC_{(0-inf)}$  in  $C_{max}$ . Ti vrednosti sta se povečali, in sicer  $AUC_{(0-inf)}$  za 35 %,  $C_{max}$  pa za 20 %. Verjetnost, da bi te spremembe v izpostavljenosti imele kakršenkoli klinični pomen, je majhna, zato se ambrisentan lahko uporablja skupaj s ketokonazolom.

Učinke ponavljajočih se odmerkov ciklosporina A (100–150 mg dvakrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (5 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja in učinke ponavljajočih se odmerkov ambrisentana (5 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ciklosporina A (100 – 150 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Med uporabo večkratnih odmerkov ciklosporina A se je  $C_{max}$  ambrisentana povečala za 48 % in  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana za 121 %. Na podlagi teh sprememb je treba odmerek ambrisentana omejiti na 5 mg enkrat na dan, kadar se jemlje v kombinaciji s ciklosporinom A (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana pa na izpostavljenost ciklosporinu A ne vplivajo klinično pomembno in odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

Učinke enkratnega in ponavljajočega se odmerjanja rifampicina (600 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Po začetnih odmerkih rifampicina so ugotovili prehodno povečanje  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana (121 % po prvem in 116 % po drugem odmerku rifampicina), verjetno zaradi zavrtja OATP z rifampicinom. Toda do 8. dne niso po uporabi več odmerkov rifampicina ugotovili nobenega klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina so raziskovali pri 15 zdravih prostovoljcih. Pri ponavljajočih se odmerkih ambrisentana so ugotovili rahlo zvišanje vrednosti  $AUC_{0-last}$  digoksina in najmanjših koncentracij digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja ter zvišanje vrednosti  $C_{max}$  digoksina za 29 %. Smatra se, da večja izpostavljenost digoksinu, opažena pri ponavljajočem se odmerku ambrisentana, ni klinično pomembna, zato odmerka digoksina ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Pri zdravih prostovoljkah so raziskali učinke 12-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka peroralnega kontraceptiva z etinilestradiolom (35 µg) in noretindronom (1 mg).  $C_{max}$  in  $AUC_{(0-\infty)}$  etinilestradiola sta se rahlo zmanjšali ( $C_{max}$  za 8 % in  $AUC$  za 4 %), noretindrona pa rahlo povečali ( $C_{max}$  za 13 % in  $AUC_{(0-\infty)}$  za 14 %). Te spremembe izpostavljenosti etinilestradiolu in noretindronu so majhne in ni verjetno, da bi bile klinično pomembne (glejte poglavje 4.5).

## Izločanje

Ambrisentan in njegovi presnovki se po jetrni in/ali izvenjetrni presnovi v glavnem izločijo z žolčem. V urinu se pojavi približno 22 % peroralno prejetega odmerka, od tega 3,3 % ambrisentana v nespremenjeni obliki. Pri človeku se plazemski razpolovni čas izločanja giblje od 13,6 do 16,5 ur.

## Posebne skupine bolnikov

Na osnovi analize rezultatov populacijske farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s PAH spol in starost ne vplivata pomembneje na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.2).

## Bolniki z okvaro ledvic

Ambrisentan ni podvržen pomembni ledvični presnovi ali ledvičnemu očistku (izločanju). Pri analizi populacijske farmakokinetike je bilo ugotovljeno, da je očistek kreatinina statistično pomembna kovariata, ki vpliva na očistek peroralno prejetega ambrisentana. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je obseg zmanjšanja očistka pri peroralni uporabi zmeren (20 – 40 %) in tako je klinični pomen malo verjeten. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kljub temu potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

## Bolniki z okvaro jeter

Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, lahko pričakujemo, da se bi pri okvari jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Pri analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se očistek po peroralni uporabi zmanjša v odvisnosti od zvišanja vrednosti bilirubina. Vendar pa je obseg vpliva bilirubina zmeren (v primerjavi s tipičnim bolnikom z vrednostjo bilirubina 0,6 mg/dl, bo imel bolnik z zvišano vrednostjo bilirubina 4,5 mg/dl približno za 30 % manjši očistek ambrisentana po peroralni uporabi). Pri bolnikih z okvaro jeter (s cirozo ali brez) farmakokinetike ambrisentana niso raziskovali. Zdravljenje z ambrisentanom se tako ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem vrednosti jetrnih aminotransferaz ( $> 3 \times ZMN$ ) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zaradi primarnega farmakološkega učinka zdravil iz te skupine, se pri prevelikem enkratnem odmerku ambrisentana (to je v primeru prevelikega odmerjanja) lahko zniža arterijski krvni tlak in pojavijo hipotenzija ter simptomi s tem povezane vazodilatacije.

Ni bilo dokazano, da bi ambrisentan zaviral transport žolčnih kislin ali bil očitno hepatotoksičen.

Pri glodavcih so pri dolgotrajni uporabi pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske pri človeku, poročali o vnetju in spremembah epitelija nosne votline. Pri psih so pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov ambrisentana pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 20-krat večja od izpostavljenosti bolnika, poročali o blagih vnetnih spremembah.

Pri podganah, ki so prejemale ambrisentan, so pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 3-kratni vrednosti AUC pri klinični uporabi, poročali o hiperplaziji nosne kosti etmoidnega labirinta. Pri uporabi ambrisentana pri miših ali psih o hiperplaziji nosne kosti niso poročali. Pri podganah je, na osnovi izkušenj z drugimi učinkovinami, hiperplazija nosnih školjk prepoznan odziv na vnetje nosne sluznice.

Ambrisentan je *in vitro* na sesalskih celicah v visokih koncentracijah deloval klastogeno. Pri bakterijah in v dveh *in vivo* študijah na glodavcih mutagenega ali genotoksičnega delovanja ambrisentana niso ugotovili.

Pri 2-letnih študijah peroralne uporabe pri podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenega potenciala. Samo pri najvišjem odmerku so pri podganjih samcih ugotovili majhno povečanje mamarnih fibroadenomov, ki so benigni tumorji. Sistemska izpostavljenost ambrisentanu je bila pri

podganjih samcih ob tem odmerku (na podlagi AUC v stanju dinamičnega ravnovesja) 6-krat tolikšna, kot je dosežena s kliničnim odmerkom 10 mg/dan.

Pri študijah toksičnosti in vplivov na plodnost so pri samcih podgan in miši pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih brez varnostne meje poročali o atrofiji testikularnih tubulov, ki je bila občasno povezana z aspermijo. V času vrednotenja brez dajanja zdravila te spremembe na modih niso povsem izginile. Pri študijah na psih, ki so trajale do 39 tednov, pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 35-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, sprememb na modih niso opazili. Pri podganjih samcih ambrisentan ni vplival na gibljivost semenčic pri nobenem od testiranih odmerkov (do 300 mg/kg/dan). Rahlo (< 10 %) zmanjšanje odstotka morfološko normalnih semenčic so opazili pri odmerku 300 mg/kg/dan, ne pa pri 100 mg/kg/dan (> 9-kratna klinična izpostavljenost pri 10 mg/dan). Vpliv ambrisentana na plodnost moških ni znan.

Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da je ambrisentan teratogen. Pri vseh raziskovanih odmerkih so poročali o nepravilnostih mandibule, jezika in/ali neba. Poleg tega je študija na podganah pokazala večjo pojavnost defektov medprekatnega pretina, defektov trunkusnih žil, nepravilnosti ščitnice in timusa, osifikacij bazisfenoidne kosti in poteka umbilikalne arterije na levi strani sečnega mehurja namesto na desni. Vsa zdravila iz skupine ERA lahko delujejo teratogeno.

Pri samicah podgan, ki so ambrisentan prejemale od pozne brejosti in v času laktacije, so pri izpostavljenosti, ki je bila 3-kratnik AUC pri maksimalnem priporočenem odmerku pri človeku, poročali o neželenih učinkih na vedenje mater, zmanjšanjem preživetju mladičev in manjši sposobnosti za razmnoževanje mladičev (pri nekropsiji so poročali o majhnih testisih).

Pri mladih podganah, ki so ambrisentan dobivale peroralno enkrat na dan od 7. do 26., 36. ali 62. dne po skotitvi, se je pojavilo zmanjšanje mase možganov (-3 % do -8 %), brez morfoloških ali nevrovedenjskih sprememb, po opaženih dihalnih zvokih, apneji in hipoksiji. Ti učinki so se pojavili pri izpostavljenostih, ki so bile glede na AUC približno 1,8- do 7-krat tolikšne, kot so pri človeku izpostavljenosti pediatričnih bolnikov (v starosti od 9 do 15 let) ob odmerku 10 mg. Klinični pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni povsem razjasnjen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza  
mikrokristalna celuloza (E460i)  
natrijev karmelozat, premreženi  
magnezijev stearat (E570)

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (delno hidroliziran)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec (E553b)  
alurno rdeče AC (E129)  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

pretisni omoti PVC/PVdC

Velikosti pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet in enoodmerni pretisni omoti s 30 × 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet:

Datum zadnjega podaljšanja:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnimi nacionalnimi organi dogovoriti o načrtu razdeljevanja in poskrbeti, da bodo vsi bolniki, ki jemljejo zdravilo Ambrisentan Mylan, prejeli ustrezno izobraževalno gradivo.

- Opozorilna kartica za bolnika

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja sporočila:

- da je zdravilo Ambrisentan Mylan pri živalih teratogeno,
- da nosečnice ne smejo jemati zdravila Ambrisentan Mylan,
- da morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo,
- da je treba mesečno opravljati teste nosečnosti,
- da je treba redno spremljati delovanje jeter, ker zdravilo Ambrisentan Mylan lahko povzroči okvare jeter.



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in alurno rdeče AC (E129). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in alurno rdeče AC (E129). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omot**

**1. IME ZDRAVILA**

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložene tablete Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ambrisentan Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ambrisentan Mylan
3. Kako jemati zdravilo Ambrisentan Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ambrisentan Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ambrisentan Mylan in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ambrisentan Mylan vsebuje učinkovino ambrisentan. Spada v skupino zdravil, imenovanih drugi antihipertenzivi (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih. PAH pomeni visok krvni tlak v krvnih žilah (pljučnih arterijah), ki dovajajo kri iz srca v pljuča. Pri bolnikih s PAH se te žile zožijo in tako srce težje potiska kri skozi njih, kar povzroči utrujenost, omotico in težko dihanje.

Zdravilo Ambrisentan Mylan širi pljučne arterije in tako srcu olajša potiskanje krvi v njih. Na ta način zniža krvni tlak in ublaži simptome bolezni.

Zdravilo Ambrisentan Mylan se lahko uporablja tudi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje PAH.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ambrisentan Mylan**

##### **Ne jemljite zdravila Ambrisentan Mylan:**

- če ste **alergični** na ambrisentan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **noseči, nameravate zanositi ali bi lahko zanosili**, ker ne uporabljate zanesljive metode kontracepcije; glejte poglavje 'Nosečnost';
- če **dojite**; glejte poglavje 'Dojenje';
- če imate **bolezen jeter**. Posvetujte se svojim zdravnikom, ki bo presodil, ali je to zdravilo primerno za vas;
- če imate **zabrazgotinjenje pljuč** neznanega vzroka (idiopatsko pljučno fibrozo).

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo, če imate:

- težave z jetri,
- anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic),
- otekle dlani, gležnje ali stopala zaradi kopičenja tekočine (*periferni edem*),
- pljučno bolezen z zaporo ven v pljučih (*pljučna venookluzivna bolezen*).

**Vaš zdravnik bo presodil**, ali je zdravilo Ambrisentan Mylan primerno za vas.

### Potrebne so redne krvne preiskave

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ambrisentan Mylan in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem bo zdravnik opravljajal krvne preiskave, s katerimi bo preverjal:

- če imate anemijo,
- če je delovanje jeter pravilno.

→ Pomembno je, da se te krvne preiskave opravljajo redno ves čas zdravljenja z zdravilom Ambrisentan Mylan.

Znaki nepravilnega delovanja jeter lahko vključujejo:

- izgubo apetita,
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- bruhanje,
- zvišano telesno temperaturo (vročino),
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic (zlatenico),
- temno obarvan urin,
- srbenje kože.

Če opazite katerega koli od teh znakov:

→ **Nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

## Otroci in mladostniki

Zdravilo Ambrisentan Mylan ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, ker njegova varnost in učinkovitost v tej starostni skupini nista znani.

## Druga zdravila in zdravilo Ambrisentan Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam lahko prilagodi odmerek zdravila Ambrisentan Mylan, če začnete jemati ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah organov ali za zdravljenje luskavice).

Če jemljete rifampicin (antibiotik za zdravljenje resnih okužb), vas bo zdravnik nadziral, ko boste začeli jemati zdravilo Ambrisentan Mylan.

Če jemljete druga zdravila za zdravljenje PAH (npr. iloprost, epoprostenol, sildenafil), vas bo vaš zdravnik morda moral nadzirati.

→ **Svojemu zdravniku ali farmacevtu morate povedati**, če jemljete katero od teh zdravil.

## Nosečnost

Če zanosite pred, med ali kmalu po koncu zdravljenja, lahko zdravilo Ambrisentan Mylan škoduje nerojenemu otroku.

→ **Če obstaja možnost zanositve**, morate med zdravljenjem z zdravilom Ambrisentan Mylan **uporabljati zanesljivo obliko kontracepcije**. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

→ **Ne jemljite zdravila Ambrisentan Mylan, če ste noseči ali nameravate zanositi.**

→ Če med jemanjem zdravila Ambrisentan Mylan **zanosite ali mislite, da ste zanosili**, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

**Če ste ženska v rodni dobi, bo zdravnik opravil test za ugotavljanje nosečnosti** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ambrisentan Mylan in redno med jemanjem tega zdravila.

## Dojenje

Ni znano, če se zdravilo Ambrisentan Mylan izloča v materino mleko.

→ Med jemanjem zdravila Ambrisentan Mylan **ne smete dojiti**. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

## Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Ambrisentan Mylan, vam to zdravilo lahko zmanjša število semenčic. Če imate o tem kakršno koli vprašanje ali ste zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ambrisentan Mylan lahko povzroči neželene učinke, npr. nizek krvni tlak, omotico, utrujenost (glejte poglavje 4), ki lahko poslabšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Tudi simptomi vaše bolezni lahko poslabšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

→ **Ne upravljajte vozil ali strojev, če se ne počutite dobro.**

## Tablete Ambrisentan Mylan vsebujejo laktozo in alurno rdeče barvilo (E129).

Tablete Ambrisentan Mylan vsebujejo majhno količino sladkorja, imenovanega laktoza. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev:

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom**, preden začnete jemati to zdravilo.

Tablete Ambrisentan Mylan vsebujejo alurno rdeče barvilo AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako jemati zdravilo Ambrisentan Mylan

**Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## Koliko zdravila Ambrisentan Mylan vzeti

Običajni odmerek zdravila Ambrisentan Mylan je ena 5 mg tableta enkrat na dan. Zdravnik lahko odmerek poveča do 10 mg enkrat na dan.

Če jemljete ciklosporin A, ne smete vzeti več kot ene 5 mg tablete zdravila Ambrisentan Mylan enkrat na dan.

### **Kako jemati zdravilo Ambrisentan Mylan**

Najboljše je, da tableto jemljete vsak dan ob istem času. Tableto pogoltnite celo skupaj s kozarcem vode. Tablete ne smete razpolavljati, drobiti ali žvečiti. Tableto zdravila Ambrisentan Mylan lahko vzamete s hrano ali brez nje.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ambrisentan Mylan, kot bi smeli**

Če vzamete preveč tablet, obstaja večja verjetnost, da se vam pojavijo neželeni učinki, npr. glavobol, zardevanje, omotica, siljenje na bruhanje (slabost v želodcu) ali nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico.

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom**, če ste vzeli več tablet, kot vam je predpisal zdravnik.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ambrisentan Mylan**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Ambrisentan Mylan, vzemite tableto takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.

→ **Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

**Ne prenehajte z jemanjem zdravila Ambrisentan Mylan, razen če vam tako svetuje vaš zdravnik.**

Ambrisentan Mylan je zdravilo, ki ga boste morali jemati za nadziranje PAH.

→ **Ne prenehajte z jemanjem zdravila Ambrisentan Mylan brez nasveta zdravnika.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Stanja, na katera morata biti pozorna vaš zdravnik in vi:**

### **Alergijske reakcije**

To je pogost neželen učinek, ki se lahko pojavi pri **največ 1 od 10 bolnikov**. Opazite lahko izpuščaj ali srbenje in otekanje (ponavadi obraza, ustnic, jezika ali žrela), ki lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem.

### **Otekanje (edemi), zlasti gležnjev in stopal**

To je zelo pogost neželen učinek, ki se lahko pojavi pri **več kot 1 od 10 bolnikov**.

### **Srčno popuščanje**

Gre za posledico tega, da srce ne prečrpa dovolj krvi; to povzroča kratko sapo, skrajno utrujenost in otekanje gležnjev in nog. To je pogost neželen učinek, ki se lahko pojavi pri **največ 1 od 10 bolnikov**.

### **Anemija (zmanjšanje števila krvnih celic)**

To je krvna motnja, ki lahko povzroči utrujenost, šibkost, kratko sapo in splošno slabo počutje. Včasih je zaradi tega potrebna transfuzija krvi. To je zelo pogost neželen učinek, ki se lahko pojavi pri **več kot 1 od 10 bolnikov**.

### **Hipotenzija (nizek krvni tlak)**

Povzroči lahko vrtoglavico. To je pogost neželen učinek, ki se lahko pojavi pri **največ 1 od 10 bolnikov**.

→ Če se vam pojavijo ti učinki ali nastanejo nenadoma po jemanju zdravila Ambrisentan, to **takoj povejte svojemu zdravniku**.

**Pomembno je, da redno opravljate preiskave krvi** za preverjanje, ali se je pojavila anemija in ali vam jetra delujejo normalno. **Preberite tudi informacije v poglavju 2** pod naslovom „Potrebne so redne krvne preiskave“ in „Znaki nepravilnega delovanja jeter“.

### **Med drugimi neželenimi učinki so**

#### **Zelo pogosti neželeni učinki:**

- glavobol,
- omotica,
- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca),
- poslabšanje težkega dihanja kmalu po začetku uporabe zdravila Ambrisentan Mylan,
- izcedek iz nosu ali zmašen nos, kongestija ali bolečine v obnosnih votlinah (sinusih),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- driska,
- utrujenost.

#### **V kombinaciji s tadalafilom (drugo zdravilo za zdravljenje PAH) poleg zgoraj naštetega:**

- zardevanje (pordelost kože),
- bruhanje,
- bolečina ali nelagodje v prsih.

#### **Pogosti neželeni učinki:**

- zamegljen vid ali druge spremembe vida,
- omedlevica,
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter,
- izcedek iz nosu,
- zaprtost,
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- bolečine ali nelagodje v prsih,
- zardevanje (pordelost kože),
- bruhanje,
- občutek šibkosti,
- krvavitev iz nosu,
- izpuščaj.

#### **V kombinaciji s tadalafilom**

Poleg zgoraj naštetega, razen nenormalnih izvidov preiskave krvi za delovanje jeter:

- zvonjenje v ušesih (*tinitus*) le med kombiniranim zdravljenjem.

### **Občasni neželeni učinki:**

- okvara jeter,
- vnetje jeter, ki ga povzroči lastni obrambni sistem telesa (*avtoimunska hepatitis*).

### **V kombinaciji s tadalafilom**

- nenadna izguba sluha.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ambrisentan Mylan**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake „EXP“.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ambrisentan Mylan**

Učinkovina je ambrisentan.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 ali 10 mg ambrisentana.

Druge sestavine so laktoza, glejte poglavje 2, „Zdravilo Ambrisentan Mylan vsebuje laktozo“, mikrokristalna celuloza (E460i), natrijev karmelozat, premreženi, magnezijev stearat (E570), delno hidrolizirani polivinil alkohol, titanov dioksid (E171), makrogol/PEG, smukec (E553b), alurno rdeče (E129), glejte poglavje 2 „Zdravilo Ambrisentan Mylan vsebuje alurno rdeče barvilo (E129)“, indigotin (E132)

### **Izgled zdravila Ambrisentan Mylan in vsebina pakiranja**

Ambrisentan Mylan 5 mg filmsko obložena tableta (tableta) je rožnata, okrogla, na obeh straneh izbočena tableta z oznako „M“ na eni strani in „AN“ na drugi strani.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmsko obložena tableta (tableta) je rožnata tableta v obliki kapsule, ki ima oznako „M“ na eni strani in „AN1“ na drugi strani.

Zdravilo Ambrisentan Mylan je na voljo kot 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete v pakiranjih po 30 tablet in v enodmernih pretisnih omotih s 30 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalci**

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

BGP Products ApS  
Tlf: + 45 28116932

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Mylan S.A.S  
Tél : +33 4 37 25 75 00

#### **Portugal**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

BGP Products ApS  
Tel: + 45 28116932  
(Danmörk)

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne: {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.