

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg ambrisentan.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller cirka 26 mg laktos och cirka 10 mikrogram allurarött AC aluminiumlack.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med ”M” präglat på ena sidan och ”AN” på den andra, ca 5,7 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ambrisentan Mylan är indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass II till III inklusive för användning i kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1). Effekt har påvisats vid idiopatisk PAH (IPAH) och PAH associerad med bindvävssjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast inledas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Dosering

Ambrisentan som monoterapi

Ambrisentan Mylan ska tas peroralt till en början i en dos om 5 mg en gång dagligen, som sedan kan ökas till 10 mg dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet.

Ambrisentan i kombination med tadalafil

Vid kombinationsbehandling med tadalafil bör Ambrisentan Mylan titreras upp till 10 mg en gång dagligen.

I AMBITION-studien fick patienterna 5 mg ambrisentan dagligen under de första 8 veckorna innan dosen titrerades upp till 10 mg, beroende på tolerabilitet (se avsnitt 5.1). Vid kombinationsbehandling med tadalafil, inleddes behandlingen med 5 mg ambrisentan och 20 mg tadalafil. Beroende på tolerabilitet ökades tadalafil dosen till 40 mg efter 4 veckor medan ambrisentandosen ökades till 10 mg efter 8 veckor. Över 90 % av patienterna uppnådde dessa doser. Doserna kunde även minskas om det behövdes av tolerabilitetsskäl.

Begränsade data visar att ett plötsligt utsättande av ambrisentan inte är associerat med rebound-effekter i form av försämring av PAH.

Vid samtidig administrering med ciklosporin A ska dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen och patienten bör följas noggrant (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter över 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Erfarenheten med ambrisentan är begränsad hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min); behandlingen bör initieras med försiktighet i denna patientgrupp och extra försiktighet bör iaktas om dosen höjs till 10 mg ambrisentan.

Nedsatt leverfunktion

Ambrisentan har inte studerats hos personer med nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros). Eftersom de huvudsakliga metaboliseringsvägarna för ambrisentan är glukuronidering och oxidering, med efterföljande elimination i gallan, skulle nedsatt leverfunktion kunna förväntas öka exponeringen (C_{max} och AUC) för ambrisentan. Behandling med ambrisentan ska därför inte initieras till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser (mer än 3 gånger den övre gränsen för det normala området (>3xULN); se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ambrisentan till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data är tillgängliga (se avsnitt 5.3 för tillgängliga data hos ungdomar).

Administreringssätt

Tabletten bör sväljas hel och kan tas med eller utan föda. Tabletten bör inte delas, krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

Kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Amning (se avsnitt 4.6).

Kraftigt nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros) (se avsnitt 4.2).

Utgångsvärden för leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferas (ASAT) och/eller alanin-aminotransferas (ALAT)) >3xULN (se avsnitt 4.2 and 4.4).

Idiopatisk pulmonell fibros (IPF), med eller utan sekundär pulmonell hypertension (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Ambrisentan har inte studerats hos ett tillräckligt stort antal patienter för att fastställa nytta/risk-balansen vid PAH som är i WHO-funktionsklass I.

Effekten av ambrisentan som monoterapi har inte fastställts hos patienter med PAH som är i WHO-funktionsklass IV. Behandling som rekommenderas vid de svåra stadierna av sjukdomen (t.ex. epoprostenol) ska övervägas om det kliniska tillståndet försämras.

Leverfunktion

Leverfunktionsavvikelser har förknippats med PAH. Fall med autoimmun hepatit, inklusive eventuell försämring av underliggande autoimmun hepatit, leverskada och förhöjda leverenzymvärden som potentiellt varit relaterade till behandlingen, har iakttagits med ambrisentan (se avsnitt 4.8 och 5.1). Med anledning av detta ska leveraminotransferaser (ALAT och ASAT) utvärderas innan behandling med ambrisentan påbörjas och behandling ska inte påbörjas hos patienter med utgångsvärden för ALAT och/eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$ (se avsnitt 4.3).

Patienter bör kontrolleras avseende tecken på leverskada och det rekommenderas att ALAT och ASAT kontrolleras varje månad. Om patienten utvecklar ihållande, oförklarlig, kliniskt signifikant höjning av ALAT och/eller ASAT, eller om höjningen av ALAT och/eller ASAT åtföljs av tecken eller symtom på leverskada (t.ex. gulsot), ska ambrisentanbehandlingen avbrytas.

Hos patienter utan kliniska symtom på leverskada eller på gulsot kan återinsättning av ambrisentan övervägas efter att leverenzymavvikelserna har återgått till ursprungsvärdet. Det rekommenderas att en leverspecialist rådfrågas.

Hemoglobinkoncentration

Minskade hemoglobinkoncentrationer och hematokritvärden har förknippats med endotelinreceptorantagonist (ERA), inklusive ambrisentan. De flesta av dessa minskningar upptäcktes under behandlingens första 4 veckor och hemoglobinnivåerna stabiliserades i allmänhet därefter. Genomsnittlig minskning av hemoglobinkoncentrationerna från utgångsvärdet (mellan 0,9 till 1,2 g/dl) kvarstod vid upp till 4 års behandling med ambrisentan i den långvariga öppna förlängningen av de pivotala fas 3-studierna. I perioden efter att produkten har introducerats på marknaden har fall av anemi som kräver blodtransfusion rapporterats (se avsnitt 4.8).

Initiering av ambrisentan rekommenderas inte hos patienter med kliniskt signifikant anemi. Det rekommenderas att hemoglobin- och/eller hematokritnivåerna mäts under behandling med ambrisentan till exempel vid 1 månad, 3 månader och regelbundet därefter enligt klinisk praxis. Om en kliniskt signifikant minskning av hemoglobin eller hematokrit iaktas och andra orsaker har uteslutits, bör dosreduktion eller utsättande av behandlingen övervägas. Incidensen av anemi ökade när ambrisentan gavs i kombination med tadalafil (biverkningsfrekvens 15 %), jämfört med incidensen av anemi när ambrisentan och tadalafil gavs som monoterapi (biverkningsfrekvens 7 % respektive 11 %).

Vätskeretention

Perifera ödem har observerats med ERA inklusive ambrisentan. De flesta fall av perifert ödem i kliniska studier med ambrisentan var lindriga till måttliga, men biverkningen kan förekomma oftare och vara svårare hos patienter ≥ 65 år. Perifert ödem har rapporterats oftare med 10 mg ambrisentan i kliniska korttidsstudier (se avsnitt 4.8).

Efter marknadsintroduktionen har det rapporterats om vätskeretention som uppkommit inom några veckor efter insättandet av ambrisentan och som, i vissa fall, har krävt tillägg av diuretika eller sjukhusvistelse för behandling av vätskebalansen eller okompenserad hjärtsvikt. Patienter som sedan tidigare lider av vätskeretention ska erhålla kliniskt lämplig behandling innan ambrisentan sätts in.

Om kliniskt signifikant vätskeretention uppstår under behandling med ambrisentan, med eller utan viktuppgång, bör ytterligare utvärderingar genomföras för att fastställa orsaken, såsom ambrisentan eller underliggande hjärtsvikt, samt behovet av specifik behandling eller utsättning av ambrisentan. Incidensen av perifera ödem ökade när ambrisentan gavs i kombination med tadalafil (biverkningsfrekvens 45 %) jämfört med incidensen av perifera ödem när ambrisentan och tadalafil gavs som monoterapi (biverkningsfrekvens 38 % respektive 28 %). Perifera ödem visade sig oftast under den första månaden efter behandlingens initiering.

Kvinnor i fertil ålder

Behandling med Ambrisentan Mylan får inte startas hos kvinnor i fertil ålder om inte ett graviditetstest med negativt resultat har gjorts, samt att ett tillförlitligt preventivmedel används. Om det råder någon tvekan om vilken anvisning gällande preventivmedel en individuell patient ska få, ska råd från en gynekolog övervägas. Månatliga graviditetstester rekommenderas under ambrisentanbehandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats med kärlvidgande läkemedel, såsom ERA, när de används till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Följaktligen, om PAH-patienter utvecklar akut lungödem vid behandling med ambrisentan, bör möjligheten av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas.

Samtidig användning av andra läkemedel

Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Hjälpämnen

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter innehåller azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E129), vilket kan ge allergiska reaktioner.

Ambrisentan Mylan 5 mg tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfria”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ambrisentan varken hämmar eller inducerar fas I- eller fas II-läkemedelsmetaboliserande enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer i icke-kliniska studier *in vitro* och *in vivo*, vilket tyder på en låg potential för att ambrisentan skulle ändra profilen för läkemedel som metaboliseras via dessa vägar.

Potentialen för att ambrisentan skulle inducera CYP3A4-aktivitet undersöktes hos friska frivilliga med resultat som tyder på en avsaknad av induktiv effekt av ambrisentan på CYP3A4-isoenzymet.

Ciklosporin A

Steady-state-samadministrering av ambrisentan och ciklosporin A till friska frivilliga resulterade i en 2-faldig ökning av exponeringen för ambrisentan. Detta kan bero på ciklosporin A:s hämning av transportörer och metabola enzymer involverade i farmakokinetiken för ambrisentan. Av den anledningen ska dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen vid samadministrering

med ciklosporin A (se avsnitt 4.2). Multipla doser av ambrisentan hade ingen effekt på exponeringen för ciklosporin A och ingen dosjustering av ciklosporin A är befogad.

Rifampicin

Samadministrering med rifampicin (en hämmare av organiska anjontransportpolypeptider [OATP], en stark inducerare av CYP3A och 2C19, och inducerare av P-gp och uridin-difosfoglukuronosyltransferas [UGT]), associerades med en övergående (ungefär 2-faldig) ökning i exponeringen för ambrisentan efter initiala doser till friska frivilliga. På dag 8 hade dock steady-state administrering av rifampicin ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ambrisentan. Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Fosfodiesterashämmare

Samtidig administrering av ambrisentan och fosfodiesterashämmare, antingen sildenafil eller tadalafil (båda substrat för CYP3A4) till friska frivilliga, hade ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för fosfodiesterashämmaren eller ambrisentan (se avsnitt 5.2).

Andra riktade PAH-behandlingar

Effekt och säkerhet för ambrisentan vid samtidig administrering av andra behandlingar för PAH (t.ex. prostanoider och stimulerare av lösligt guanylatcyklas) har inte specifikt studerats i kontrollerade kliniska studier på PAH-patienter (se avsnitt 5.1). Inga specifika läkemedelsinteraktioner med stimulerare av lösligt guanylatcyklas eller prostanoider förväntas baserat på kända data om metabolisering (se avsnitt 5.2). Inga specifika interaktionsstudier har dock utförts med dessa aktiva substanser. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering.

Orala preventivmedel

I en klinisk studie på friska frivilliga gav steady-state-administrering av ambrisentan, 10 mg en gång dagligen, ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för en enstaka dos etinylöstradiol och noretisteron, komponenter i ett kombinerat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 5.2). Baserat på denna farmakokinetiska studie, förväntas inte ambrisentan signifikant påverka exponeringen av östrogen- och gestageninnehållande preventivmedel.

Warfarin

Ambrisentan hade inga effekter på steady-state-farmakokinetiken och antikoagulantaktiviteten hos warfarin i en studie på friska frivilliga (se avsnitt 5.2). Warfarin hade inte heller några kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken hos ambrisentan. Dessutom hade ambrisentan totalt sett ingen effekt hos patienter på veckodosen av antikoagulantia av warfarintyp, protrombintiden (PT) och internationellt normaliserat ratio (INR).

Ketokonazol

Steady-state-administrering av ketokonazol (en kraftig hämmare av CYP3A4) resulterade inte i någon kliniskt signifikant ökning av exponeringen för ambrisentan (se avsnitt 5.2).

Effekten av ambrisentan på xenobiotiska transportörer

In vitro har ambrisentan ingen hämmande effekt på humana transportörer i kliniskt relevanta koncentrationer, inklusive P-glykoprotein (Pgp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), multidrogresistensprotein-isoform-2 (MRP2), gallsaltutförselpumpen (BSEP), organisk anjontransporterande polypeptider (OATP1B1 och OATP1B3) och natriumberoende taurokolat samtransporterande polypeptid (NTCP).

Ambrisentan är ett substrat för Pgp-medierat utflöde.

In vitro-studier på hepatocyter från råttor visade även att ambrisentan inte inducerade proteinuttrycken av Pgp, BSEP eller MRP2.

Steady-state-administrering av ambrisentan till friska frivilliga hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för en enstaka dos av digoxin, ett P-gp-substrat (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Behandling med ambrisentan får inte startas hos kvinnor i fertil ålder om inte ett graviditetstest med negativt resultat har gjorts, samt att ett tillförlitligt preventivmedel används. Månatliga graviditetstester rekommenderas under ambrisentanbehandlingen.

Graviditet

Ambrisentan är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Djurstudier har visat att ambrisentan är teratogent. Det finns ingen erfarenhet hos människa.

Kvinnor som får ambrisentan ska informeras om risken för fosterskada och alternativ behandling ska påbörjas om graviditet inträffar (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om ambrisentan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Utsöndringen av ambrisentan i modersmjolk har inte studerats i djurstudier. Amning är därför kontraindicerat för patienter som får ambrisentan (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Kronisk administrering av ERA, inklusive ambrisentan, har kopplats samman med utveckling av testikulär tubulär atrofi hos handjur (se avsnitt 5.3). Även om inga tydliga tecken fanns på skadlig effekt av ambrisentan på antalet spermier vid långvarig exponering i ARIES-E-studien, var kronisk administrering av ambrisentan associerad med förändringar i markörer för spermatogenesis. En minskning i koncentrationen av plasma-inhibin-B och en ökning i koncentrationen av plasma-FSH observerades. Effekten på mäns fertilitet är inte känd men en försämring av spermatogenesis kan inte uteslutas. I kliniska studier har inte kronisk administrering av ambrisentan associerats med förändringar i plasmakoncentrationerna av testosteron.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ambrisentan har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för ambrisentan (t.ex. hypotension, yrsel, asteni, trötthet) bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver en bedömning samt motorisk eller kognitiv förmåga (se avsnitt 4.8). Patienterna bör vara medvetna om hur de påverkas av ambrisentan innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för ambrisentan som monoterapi och/eller i kombinationsbehandling har utvärderats i kliniska studier med över 1200 patienter med PAH (se avsnitt 5.1). Biverkningar som identifierats i data från 12 veckors placebokontrollerade kliniska studier redovisas nedan efter organsystem och frekvens. Data från ej placebokontrollerade långtidsstudier (ARIES-E och AMBITION (kombination

med tadalafil)) redovisas också nedan. Inga tidigare okända biverkningar identifierades vid långtidsbehandling eller för ambrisentan vid kombinationsbehandling med tadalafil. Vid längre observation i okontrollerade studier (observation under i genomsnitt 79 veckor) liknade säkerhetsprofilen den som iaktogs i korttidsstudierna. Data från rutinmässig biverkningsbevakning är också inkluderad.

Perifert ödem, vätskeretention och huvudvärk (inklusive sinushuvudvärk, migrän) är de vanligaste biverkningarna som har observerats med ambrisentan. Den högre dosen (10 mg) associerades med en högre incidens av dessa biverkningar och perifert ödem tenderade att vara svårare hos patienter ≥ 65 år i kliniska korttidsstudier (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). För dosrelaterade biverkningar avspeglar frekvenskategorin den högre dosen av ambrisentan. Frekvenskategorierna redovisar inte andra faktorer som till exempel varierande studielängd eller patientens tillstånd eller egenskaper vid studiestart. Frekvenskategorierna för biverkningar vilka har tilldelats mot bakgrund av erfarenhet från klinisk prövning, avspeglar eventuellt inte frekvensen av biverkningar som förekommer under normal klinisk praxis. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
Anemi (sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit)	Vanliga ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Immunsystemet</i>			
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, utslag, klåda)	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Huvudvärk (även sinushuvudvärk, migrän)	Mycket vanliga ²	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Yrsel	Vanliga ³	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Ögon</i>			
Dimsyn, nedsatt syn	Ingen känd frekvens ⁴	Vanliga	Vanliga
<i>Öron och balansorgan</i>			
Tinnitus	ER	ER	Vanliga
Plötslig hörselnedsättning	ER	ER	Mindre vanliga

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Hjärtat</i>			
Hjärtsvikt	Vanliga ⁵	Vanliga	Vanliga
Palpitationer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Blodkärl</i>			
Hypotension	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Blodvallningar	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Synkope	Mindre vanliga ³	Vanliga	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
Epistaxis	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Dyspné	Vanliga ^{3,6}	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Täppta övre luftvägar (t.ex. nasala, sinus), sinuit, nasofaryngit, rinit	Vanliga ⁷		
Nasofaryngit		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sinuit, rinit		Vanliga	Vanliga
Nästäppa		Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>			
Illamående, kräkningar, diarré	Vanliga ³		
Illamående		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kräkningar		Vanliga	Mycket vanliga
Diarré		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Buksmärtor	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>			
Leverskada (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga ^{3,8}	ER	ER

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
Autoimmun hepatit (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga ^{3,8}	ER	ER
Förhöjda levertransaminaser	Vanliga ³	ER	ER
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
Utslag	ER	Vanliga ⁹	Vanliga ⁹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Perifert ödem, vätskeretention	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bröstsmärtor/-obehag	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Asteni	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Trötthet	Vanliga ³	Mycket vanliga	Mycket vanliga

ER – ej rapporterat

¹ Se avsnittet ”Beskrivning av vissa biverkningar”.

² Frekvensen för huvudvärk var högre med 10 mg ambrisentan.

³ Data kommer från rutinmässig biverkningsbevakning och frekvensen är baserad på erfarenheter från placebokontrollerade kliniska studier.

⁴ Data från rutinmässig biverkningsbevakning

⁵ Flertalet av de rapporterade fallen med hjärtsvikt var förknippade med vätskeretention. Data kommer från rutinmässig biverkningsbevakning, frekvensen är baserad på statistisk modellering av data från placebokontrollerade kliniska studier.

⁶ Fall av förvärrad dyspné av okänd orsak har rapporterats kort efter påbörjad behandling med ambrisentan.

⁷ Förekomsten av nästäppa var dosrelaterad under ambrisentanbehandling.

⁸ Fall med autoimmun hepatit, inklusive försämring av autoimmun hepatit och leverskada, har rapporterats vid ambrisentanbehandling.

⁹ Utslag inkluderar erytematöst utslag, generaliserat utslag, papulöst utslag och kliande utslag.

Beskrivning av vissa biverkningar

Sänkt hemoglobin

I perioden efter att produkten har introducerats på marknaden har fall av anemi som kräver blodtransfusion rapporterats (se avsnitt 4.4). Frekvensen för sänkt hemoglobin (anemi) var högre med 10 mg ambrisentan. Under de 12 veckors-placebokontrollerade fas 3-studierna, minskade hemoglobinkoncentrationerna för patienter i ambrisentangrupperna, vilket upptäcktes så tidigt som vecka 4 (minskning med 0,83 g/dl), de genomsnittliga förändringarna från utgångsvärdet verkade stabiliseras under de följande 8 veckorna. Totalt 17 patienter (6,5 %) i ambrisentanbehandlingsgrupperna fick sänkt hemoglobin på ≥ 15 % från utgångsvärdet, vilket föll under den nedre normalgränsen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet från PAH-patienter på högre doser än 10 mg ambrisentan per dag. Hos friska frivilliga har engångsdoser på 50 och 100 mg (5 till 10 gånger högre än rekommenderad maxdos) associerats med huvudvärk, blodvällningar, yrsel, illamående och nästäppa.

På grund av verkningsmekanismen kan en överdos av ambrisentan potentiellt resultera i hypotoni (se avsnitt 5.3). I fall av uttalad hypotoni kan aktivt kardiovaskulärt stöd krävas. Det finns inte någon specifik antidot tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, övriga antihypertensiva medel, ATC-kod C02KX02

Verkningsmekanism

Ambrisentan är en oralt aktiv, endotelin A (ET_A)-sektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) av propionsyraklassen. Endotelin spelar en signifikant roll i patofysiologin för PAH.

Ambrisentan är en potent (K_i 0,016 nM) och kraftigt selektiv ET_A-antagonist (ungefär 4000-faldigt mer selektiv för ET_A jämfört med ET_B).

Ambrisentan blockerar den undergrupp av ET_A-receptorer som främst finns på vaskulära glatta muskelceller och hjärtats myocyter. Detta förhindrar endotelinmedierad aktivering av sekundära budbärarsystem som resulterar i vasokonstriktion och proliferation av glatta muskelceller. Selektiviteten av ambrisentan för ET_A över ET_B-receptorn förväntas bevara den ET_B-receptormedierade produktionen av vasodilatorerna kväveoxid och prostacyclin.

Klinisk effekt och säkerhet

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade, fas 3-pivotala studier genomfördes (ARIES-1 och 2). ARIES-1, som omfattade 201 patienter, jämförde ambrisentan 5 mg och 10 mg med placebo. ARIES-2, som omfattade 192 patienter, jämförde ambrisentan 2,5 mg och 5 mg med placebo. I båda studierna adderades ambrisentan till patienternas stöd-/bakgrundsmedicinering, som kunde omfatta en kombination av digoxin, antikoagulantia, diuretika, syre och vasodilatorer (kalciumblockerare, ACE-hämmare). De registrerade patienterna hade IPAH eller PAH förknippad med bindvävsjukdom (PAH-CTD). Majoriteten av patienterna hade symtom enligt WHO-funktionsklass II (38,4 %) eller klass III (55,0 %). Patienter med tidigare leversjukdom (cirros eller klinisk signifikant förhöjda aminotransferaser) och patienter som behandlas med annan terapi för PAH (t.ex. prostanoider) var uteslutna. Hemodynamiska parametrar utvärderades inte i dessa studier.

Den primära endpoint som definierades för fas 3-studierna var konditionsförbättring, vilken bedömdes genom förändring från baslinjen av 6 minuters gångsträcka (6MWD) efter 12 veckor. I båda studierna resulterade behandling med ambrisentan i en signifikant förbättring av 6MWD för varje dos ambrisentan.

Den placebojusterade förbättringen av genomsnittlig 6MWD vid vecka 12 jämfört med baslinjen var 30,6 m (95 % CI: 2,9 till 58,3; p=0,008) och 59,4 m (95 % CI: 29,6 till 89,3; p <0,001) för 5 mg-

gruppen, i ARIES-1 respektive ARIES-2. Den placebojusterade förbättringen av genomsnittlig 6MWD vid vecka 12 för 10 mg-gruppen i ARIES-1 var 51,4 m (95 % CI: 26,6 till 76,2; $p < 0,001$).

En, i förväg specificerad, kombinerad analys av fas 3-studierna (ARIES-C) utfördes. Den placebojusterade genomsnittliga förbättringen av 6MWD var 44,6 m (95 % CI: 24,3 till 64,9; $p < 0,001$) för 5 mg-dosen och 52,5 m (95 % CI: 28,8 till 76,2; $p < 0,001$) för 10 mg-dosen.

I ARIES-2, förlängde ambrisentan (kombination av båda dosgrupperna) signifikant tiden till försämring av PAH jämfört med placebo ($p < 0,001$), riskkvoten visade en sänkning med 80 % (95 % CI: 47 % till 92 %). Måtten inkluderade: död, lungtransplantation, sjukhusvistelse för PAH, arteriell septostomi, tillägg av andra PAH-terapierna samt kriterier för tidigt avbrytande av studien. En statistiskt signifikant ökning ($3,41 \pm 6,96$) observerades för kombinationen av båda dosgrupperna på skalan för fysisk funktion enligt SF-36 Hälsoundersökning jämfört med placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Behandling med ambrisentan ledde till en statistiskt signifikant förbättring av Borg Dyspnea Index (BDI) vid vecka 12 (placebojusterad BDI -1,1 (95 % CI: -1,8 till -0,4; $p = 0,019$; kombination av båda dosgrupperna)).

Långtidsdata

Patienter som registrerades i ARIES 1 och 2 var kvalificerade att ingå i en långvarig öppen förlängningsstudie ARIES E ($n = 383$). Den sammanlagda genomsnittliga exponeringen var ungefär 145 ± 80 veckor och den maximala exponeringen var cirka 295 veckor. De huvudsakliga primära effektmåtten i denna studie var incidensen och svårighetsgraden av biverkningar i samband med långvarig exponering för ambrisentan, inklusive leverfunktionstester i serum. De säkerhetsfynd som observerades vid långtidsexponering av ambrisentan i denna studie vara generellt överensstämmande med de som sågs i de 12 veckor långa placebokontrollerade studierna.

Sannolikheten för överlevnad för patienter som fick ambrisentan (kombination av de båda ambrisentan-dosgrupperna) efter 1, 2 och 3 år var 93 %, 85 % respektive 79 %.

I en öppen studie (AMB222), studerades ambrisentan hos 36 patienter, för utvärdering av förekomsten av ökade aminotransferaskoncentrationer i serum, hos patienter som tidigare avbrutit annan ERA-behandling på grund av aminotransferasavvikelse. Under i genomsnitt 53 veckors behandling med ambrisentan hade ingen av de registrerade patienterna bekräftad ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ i serum som krävde permanent utsättande av behandlingen. Femtio procent av patienterna hade ökat från 5 mg till 10 mg ambrisentan under denna tid.

Den kumulativa förekomsten av aminotransferasavvikelse i serum $> 3 \times \text{ULN}$ i samtliga fas 2- och 3-studier (inklusive respektive öppna förlängningsstudier) var 17 av 483 patienter över en genomsnittlig exponeringsperiod på 79,5 veckor. Detta är en händelsefrekvens på 2,3 händelser per 100 patientårs exponering för ambrisentan. I den öppna långvariga förlängningsstudien ARIES-E, var risken att utveckla aminotransferashöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ efter 2 år 3,9 % hos patienter som behandlades med ambrisentan.

Övrig klinisk information

En förbättring av hemodynamiska parametrar iakttoogs hos patienter med PAH efter 12 veckor ($n = 29$) i en fas 2-studie (AMB220). Behandling med ambrisentan resulterade i en ökning av genomsnittligt hjärtindex, en minskning av genomsnittligt pulmonellt artärtryck och en minskning av genomsnittligt pulmonell vaskulär resistans.

Sänkning i systoliskt och diastoliskt blodtryck har rapporterats vid ambrisentanbehandling. I placebokontrollerade kliniska studier under 12 veckor var den genomsnittliga sänkningen i systoliskt och diastoliskt blodtryck, från utgångsvärdet till slutet av behandlingen, 3 mm Hg respektive 4,2 mm Hg. De genomsnittliga sänkningarna av systoliskt och diastoliskt blodtryck kvarstod i upp till 4 års behandling med ambrisentan i den långvariga öppna ARIES E-studien.

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på farmakokinetiken för ambrisentan eller sildenafil sågs under en interaktionsstudie av friska frivilliga och kombinationen tolererades väl. Antalet patienter som samtidigt erhöll ambrisentan och sildenafil i ARIES-E och AMB222 var 22 (5,7 %) respektive 17 patienter (49 %). Inga ytterligare säkerhetsproblem identifierades hos dessa patienter.

Klinisk effekt vid kombination med tadalafil

En multicenter, dubbelblind, händelse driven, fas 3 utfallsstudie, med aktiv jämförelse (AMB112565/AMBITION) utfördes för att utvärdera effekten av en initial kombination av ambrisentan och tadalafil jämfört med monoterapi med antingen enbart ambrisentan eller tadalafil. 500 behandlingsnaiva PAH-patienter randomiserades enligt 2:1:1 till respektive grupp. Ingen patient fick enbart placebo. Den primära analysen gjordes på kombinationsgruppen kontra de sammanslagna monoterapigrupperna. Dessutom utfördes bekräftande jämförelser mellan gruppen som fick kombinationsbehandling och de enskilda monoterapigrupperna. Patienter med signifikant anemi, vätskeretention eller sällsynt näthinnesjukdom exkluderades i enlighet med provningskriterierna. Även patienter med ALAT- och ASAT-värden på >2xULN vid baslinjen exkluderades.

Vid baslinjen hade 96 % av patienterna aldrig tidigare fått någon PAH-specifik behandling. Mediantiden från diagnos till inträde i studien var 22 dagar. Patienterna började med ambrisentan 5 mg och tadalafil 20 mg, vilket sedan titrerades upp till 40 mg tadalafil vecka 4 och 10 mg ambrisentan vecka 8, om det inte förelåg några tolerabilitetsproblem. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingen med kombinationsterapi översteg 1,5 år.

Primärt effektmått var tid till första förekomst av klinisk behandlingssvikt, definierat som:

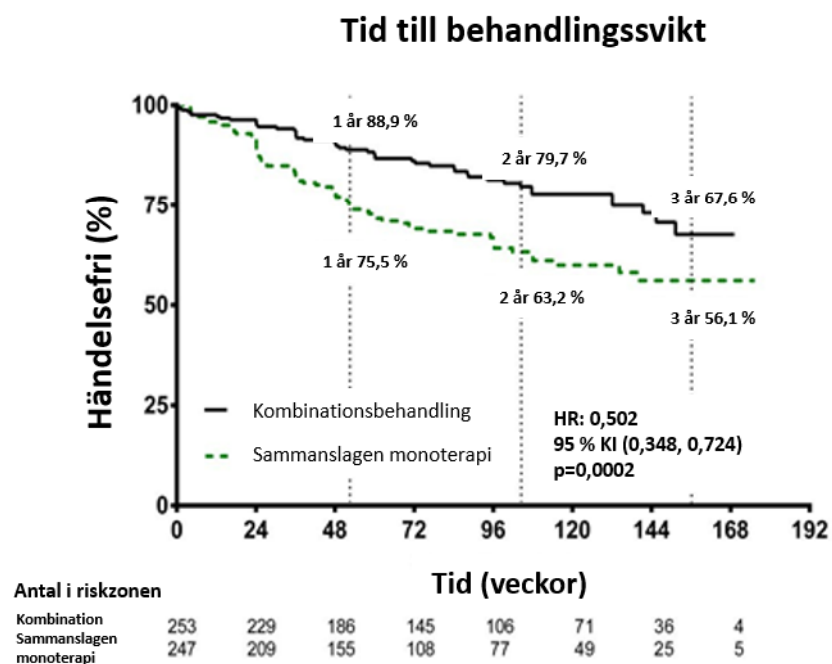
- död, eller
- sjukhusinläggning på grund av förvärrad PAH
- progress av sjukdomen
- otillfredsställande klinisk respons på lång sikt.

Medelåldern för samtliga patienter var 54 år (SD 15, intervall 18–75 år). Patienternas funktionsklass enligt WHO var vid baslinjen II (hos 31 %) eller III (hos 69 %). Idiopatisk eller hereditär PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (56 %), följt av PAH orsakad av bindvävssjukdomar (37 %), PAH associerad med läkemedel och toxiner (3 %), korrigerad okomplicerade kongenital hjärtsjukdom (2 %) och HIV (2 %). Patienterna med WHO funktionsklass II och III hade en genomsnittlig 6-minuters gångsträcka på 353 meter.

Effektmått

Kombinationsbehandlingen resulterade i en 50 % riskreduktion (riskkvot [HR] 0,502; 95 % CI: 0,348– 0,724; p=0,0002) avseende det sammansatta effektmåttet för klinisk behandlingssvikt fram till det sista besöket, i jämförelse med den sammanslagna monoterapigruppen [figur 1 och tabell 1]. Behandlingseffekten visades genom en 63-procentig minskning av sjukhusinläggningar med kombinationsbehandlingen, etablerades tidigt och kvarstod. Effekten av kombinationsbehandling på det primära effektmåttet var konsekvent vid jämförelse med de enskilda monoterapierna och i de olika undergrupperna indelade efter ålder, etniskt ursprung, geografisk region och etiologi (iPAH/hPAH och PAH-CTD). Effekten var signifikant både för patienter med funktionsklass II och funktionsklass III.

Figur 1



Tabell 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapi sammanslaget (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
Tid till första kliniska behandlingssvikt (bedömning)				
Klinisk behandlingssvikt (antal. (%))	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Riskkvot (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-värde, Log-ranktest		0,0002	0,0004	0,0045
Händelse som utgör första kliniska behandlingssvikt (bedömning)				
Död (alla orsaker)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sjukhusinläggning pga förvärrad PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Progress av sjukdomen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Otillfredsställande klinisk långtidsrespons	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Tid till första sjukhusinläggning pga förvärrad PAH (bedömning)				
Första sjukhusinläggning, antal (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskkvot (95 % CI)		0,372	0,323	0,442
P-värde, Log-ranktest		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundära effektmått

Sekundära effektmått som testades:

Tabell 2

Sekundära effektmått (förändring från baslinjen till vecka 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapi sammanslaget	Differens och konfidensintervall	p-värde
NT-proBNP (% minskning)	-67,2	-50,4	% differens -33,8; 95 % CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% deltagare med tillfredsställande klinisk respons vecka 24	39	29	Oddsquot 1,56; 95 % CI: 1,05: 2,32	p=0,026
6 min. gångsträcka (meter, medianförändring)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonell fibros

En studie med 492 patienter (ambrisentan N=329, placebo N=163) med idiopatisk pulmonell fibros (IPF), varav 11 % hade sekundär pulmonell hypertension (WHO-grupp 3), har utförts men avslutades i förtid när det visade sig att det primära effektmåttet inte kunde uppnås (ARTEMIS-IPF-studien). 90 fall (27 %) av IPF-progression (inklusive sjukhusinläggningar i respirator) eller dödsfall observerades i ambrisentangruppen jämfört med 28 fall (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan är därför kontraindicerat för patienter med IPF med eller utan sekundär pulmonell hypertension (se avsnitt 4.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ambrisentan absorberas snabbt hos människa. Efter oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av ambrisentan vanligtvis omkring 1,5 timmar efter dos under såväl fastande som icke-fastande förhållanden. C_{max} och AUC ökar proportionellt mot dosen i det terapeutiska dosintervallet. Steady-state erhålls i allmänhet efter 4 dagars upprepad dosering

En studie av effekten av föda, vilken omfattade administrering av ambrisentan till friska frivilliga under fastande förhållanden och tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, tydde på att C_{max} minskade med 12 % medan AUC var oförändrat. Denna minskning av maxkoncentrationen är inte kliniskt signifikant, varför ambrisentan kan tas med eller utan mat.

Distribution

Ambrisentan är i hög grad plasmaproteinbundet. Plasmaproteinbindningen av ambrisentan *in vitro* var i genomsnitt 98,8 % och oberoende av koncentrationen i intervallet på 0,2–20 mikrogram/ml. Ambrisentan är främst bundet till albumin (96,5 %) och i mindre utsträckning till surt alfa₁-glykoprotein.

Distributionen av ambrisentan till röda blodkroppar är låg med ett genomsnittligt förhållande blod:plasma på 0,57 och 0,61 hos män respektive kvinnor.

Metabolism

Ambrisentan är en icke-sulfonamid (propionsyra) ERA.

Ambrisentan glukuronideras via flera UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S och UGT1A3S) för att bilda ambrisentanglukuronid (13 %). Ambrisentan genomgår även oxidativ metabolism främst genom CYP3A4 och i mindre utsträckning genom CYP3A5 och CYP2C19 för att bilda 4-hydroxymetyl-ambrisentan (21 %), vilket ytterligare glukuronideras till 4-hydroxymetyl-ambrisentanglukuronid (5 %). Bindningsaffiniteten hos 4-hydroxymetyl-ambrisentan för den humana endotelinreceptorn är 65 gånger mindre än hos ambrisentan. Vid koncentrationer som iakttas i plasma (omkring 4 % i förhållande till moderambrisentan) förväntas därför 4-hydroxymetyl-ambrisentan inte bidra till farmakologisk aktivitet hos ambrisentan.

In vitro-data tyder på att ambrisentan vid 300 µM resulterade i mindre än 50 % hämning av UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (upp till 30 %) eller av cytokrom P450-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 (upp till 25 %). *In vitro* har inte ambrisentan någon hämmande effekt på humana transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer, inklusive Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 och NTCP. Vidare inducerade inte ambrisentan MRP2, Pgp eller BSEP proteinuttryck i hepatocyter hos råttor. Sammantaget tyder *in vitro*-data på att vid kliniskt relevanta koncentrationer (plasma- C_{max} upp till 3,2 µM) förväntas inte ambrisentan ha någon effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transporter via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP.

Effekterna av steady-state ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken och farmakodynamiken för en enstaka dos warfarin (25 mg), enligt mätning med PT och INR, undersöktes hos 20 friska frivilliga. Ambrisentan hade inte några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för warfarin. På samma sätt påverkade samtidig administrering med warfarin inte farmakokinetiken för ambrisentan (se avsnitt 4.5).

Effekten av 7 dagars dosering av sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos ambrisentan och effekterna av 7 dagars dosering av ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos sildenafil, undersöktes hos 19 friska frivilliga. Med undantag för en 13-procentig ökning av C_{max} för sildenafil efter samtidig administrering av ambrisentan, fanns inga andra förändringar i de farmakokinetiska parametrarna för sildenafil, N-desmetyl-sildenafil och ambrisentan. Denna ringa ökning av C_{max} för sildenafil anses inte kliniskt relevant (se avsnitt 4.5).

Effekterna av steady-state ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos tadalafil och effekterna av steady-state tadalafil (40 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos ambrisentan, studerades på 23 friska frivilliga. Ambrisentan hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för tadalafil. På samma sätt påverkade samtidig administrering med tadalafil inte farmakokinetiken för ambrisentan (se avsnitt 4.5).

Effekterna av upprepad dosering av ketokonazol (400 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos på 10 mg ambrisentan undersöktes hos 16 friska frivilliga. Exponeringarna för ambrisentan mätt med $AUC_{(0-inf)}$ och C_{max} ökade med 35 % respektive 20 %. Denna förändring i exponering har troligtvis inte någon klinisk relevans, varför ambrisentan kan administreras samtidigt med ketokonazol.

Effekterna av upprepad dosering av ciklosporin A (100-150 mg 2 gånger dagligen) på steady-state-farmakokinetiken för ambrisentan (5 mg en gång dagligen), och effekterna av upprepad dosering av ambrisentan (5 mg en gång dagligen) på steady-state farmakokinetiken för ciklosporin A (100-

150 mg 2 gånger dagligen) studerades på friska frivilliga. C_{max} och $AUC_{(0-\tau)}$ av ambrisentan ökade (48 % respektive 121 %) i närvaro av multipla doser av ciklosporin A. Baserat på dessa förändringar bör dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med ciklosporin A (se avsnitt 4.2). Dock hade multipla doser av ambrisentan ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ciklosporin A och ingen dosjustering av ciklosporin A är befogad.

Effekterna av akut och upprepad dosering av rifampicin (600 mg en gång dagligen) på steady-state-farmakokinetiken för ambrisentan (10 mg en gång dagligen) studerades på friska frivilliga. Efter initiala doser med rifampicin observerades en övergående ökning av $AUC_{(0-\tau)}$ för ambrisentan (121 % respektive 116 % efter första respektive andra dosen av rifampicin), troligen beroende på en rifampicinmedierad hämning av OATP. På dag 8 hade dock administrering av multipla doser av rifampicin ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ambrisentan. Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Effekterna av upprepad dosering av ambrisentan (10 mg) på farmakokinetiken för en enstaka dos digoxin undersöktes hos 15 friska frivilliga. Multipla doser av ambrisentan resulterade i en liten ökning av AUC_{0-last} och dalkoncentrationen för digoxin, samt en ökning av C_{max} för digoxin med 29 %. Den iakttagna ökningen av exponeringen för digoxin vid multipla doser av ambrisentan ansågs inte vara kliniskt relevant, och en dosjustering av digoxin inte nödvändig (se avsnitt 4.5).

Effekterna av 12 dagars dosering av ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos av oralt antikonceptionsmedel innehållande etinylöstradiol (35 µg) och noretisteron (1 mg) undersöktes hos friska kvinnliga frivilliga. C_{max} och $AUC_{(0-\infty)}$ minskade något för etinylöstradiol (8 % respektive 4 %) och ökade en aning för noretisteron (13 % respektive 14 %). Dessa förändringar i exponering för etinylöstradiol och noretisteron var små och har troligtvis inte någon klinisk relevans (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Ambrisentan och dess metaboliter elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Omkring 22 % av den tillförda dosen återfinns i urinen efter oral administrering, varvid 3,3 % är oförändrad ambrisentan. Halveringstiden i plasma hos människa varierar mellan 13,6 och 16,5 timmar.

Särskilda patientgrupper

Baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av friska frivilliga och patienter med PAH påverkades farmakokinetiken för ambrisentan inte signifikant av kön eller ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Ambrisentan genomgår ingen signifikant renal metabolism eller renal clearance (utsöndring). I en populationsfarmakokinetisk analys befanns kreatinin-clearance vara en statistiskt signifikant variabel som påverkade oralt clearance av ambrisentan. Betydelsen av minskningen av oralt clearance är ringa (20–40 %) hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och det är därför osannolikt att det har någon klinisk relevans. Försiktighet bör dock iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

De huvudsakliga metaboliseringsvägarna för ambrisentan är glukuronidering och oxidering med efterföljande elimination i gallan, varför nedsatt leverfunktion skulle kunna förväntas öka exponeringen (C_{max} och AUC) för ambrisentan. I en populationsfarmakokinetisk analys visade sig oralt clearance minska som en följd av ökande bilirubinnivåer. Betydelsen av effekten av bilirubin är dock ringa (jämfört med den typiska patienten med ett bilirubinvärde på 0,6 mg/dl skulle en patient

med förhöjt bilirubin på 4,5 mg/dl ha cirka 30 % lägre oralt clearance av ambrisentan). Farmakokinetiken för ambrisentan hos patienter med nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros) har inte studerats. Därför ska behandling med ambrisentan inte inledas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser ($>3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av sina klassspecifika farmakologiska effekter, ger en hög engångsdos av ambrisentan (dvs. en överdos) sänkt arteriellt tryck och kan därmed möjligen leda till hypotoni och symtom relaterade till vasodilation.

Ambrisentan har inte visat sig vara en hämmare av gallsyretransporten eller ge uppenbar levertoxicitet.

Inflammation och förändringar i näshålans epitel har setts hos gnagare efter kronisk administrering vid exponering under de terapeutiska doserna för människa. Hos hundar har lindriga inflammatoriska svar iakttagits efter kronisk administrering av ambrisentan i höga doser, vid exponering 20 gånger högre än de som har iakttagits hos patienter.

Hyperplasi av benet i näsmusslorna har observerats i näshålan hos råttor som behandlats med ambrisentan, vid exponering 3 gånger högre än kliniskt AUC. Hyperplasi av näsbenet har inte setts hos möss eller hundar. Hos råttor är hyperplasi av näsmusslorna en känd reaktion på nasal inflammation, baserat på erfarenheter från andra substanser.

Ambrisentan var klastogent vid tester i höga koncentrationer på däggdjursceller *in vitro*. Inga bevis för mutagena eller genotoxiska effekter av ambrisentan sågs hos bakterier eller i två *in vivo*-studier på gnagare.

Det fanns inga tecken på karcinogen potential under 2 års orala studier av råttor och möss. Det fanns en liten ökning av bröst-fibroadenom, en godartad tumör hos hanråttor, enbart vid den högsta dosen. Den systemiska exponering för ambrisentan hos hanråttor vid denna dos (baserad på steady-state AUC) var 6-faldig den som uppnås vid klinisk dos på 10 mg/ dag.

Testikulär tubulär atrofi, vilken ibland var förknippad med aspermi, iaktogs i studier av toxicitet och fertilitet vid upprepad oral dos till hanråttor och hanmöss utan säkerhetsmarginaler. De testikulära förändringarna återställdes inte helt under perioderna utan dosering som utvärderades. Inga testikelförändringar iaktogs dock i studier på hundar med upp till 39 veckors varaktighet vid exponering 35 gånger högre än den som ses hos människa baserat på AUC. Det fanns inga effekter av ambrisentan på spermierörlighet hos hanråttor för någon av de studerade doserna (upp till 300 mg/kg/dag). En liten ($<10\%$) minskning av andelen morfologiskt normala spermier noterades vid 300 mg/kg/dag men inte vid 100 mg/kg/dag (>9 -faldigt högre än den kliniska exponeringen vid 10 mg/dag). Effekten av ambrisentan på manlig fertilitet hos människa är inte känd.

Ambrisentan har visats vara teratogent hos råttor och kanin. Avvikelser i underkäke, tunga och/eller gom sågs vid alla testade doser. Dessutom visade råttstudien en ökad incidens av defekter i kammarskiljeväggen, kärilstamsdefekter, sköldkörtel- och tymusavvikelser, förbening av os basisphenoideum och förekomsten av vänster navelartär på vänster sida om urinblåsan istället för på höger sida. Teratogenicitet är en misstänkt klasseffekt av ERA.

Administrering av ambrisentan till honråttor från sen graviditet och under amningsperioden gav biverkningar på modersbeteendet, minskad överlevnad för ungarna och nedsatt reproduktiv kapacitet för avkommorna (små testiklar observerades vid obduktion), vid exponering 3 gånger högre än AUC vid rekommenderad maxdos för människor.

Hos unga råttor som administrerats ambrisentan oralt en gång dagligen under postnatal dag 7 till 26, 36 eller 62, observerades en minskning i hjärnvikt (-3% till -8%) utan morfologiska eller neurologiskt betingade förändringar efter andningsljud, apné och hypoxi. Dessa effekter uppträdde vid

exponeringar som var ungefär 1,8-7 gånger den exponering den pediatrika populationen erhåller vid en dosering på 10 mg (9-15 års ålder) baserat på AUC. Den kliniska relevansen av detta resultat för den pediatrika populationen är inte helt klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E460i)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (delvis hydrolyserad)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk (E553b)

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC.

Förpackningsstorlekar med 30 filmdragerade tabletter och endosblister med 30x1 eller 60x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg ambrisentan.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller cirka 52 mg laktos och cirka 20 mikrogram allurarött AC aluminiumlack.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Rosa, kapselformad, bikonvex filmdragerad tablett med ”M” präglat på ena sidan och ”AN1” på den andra, ca 9,9 mm lång och 4,8 mm bred.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ambrisentan Mylan är indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass II till III inklusive för användning i kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1). Effekt har påvisats vid idiopatisk PAH (IPAH) och PAH associerad med bindvävssjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast inledas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Dosering

Ambrisentan som monoterapi

Ambrisentan Mylan ska tas peroralt till en början i en dos om 5 mg en gång dagligen, som sedan kan ökas till 10 mg dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet.

Ambrisentan i kombination med tadalafil

Vid kombinationsbehandling med tadalafil bör Ambrisentan Mylan titreras upp till 10 mg en gång dagligen.

I AMBITION-studien fick patienterna 5 mg ambrisentan dagligen under de första 8 veckorna innan dosen titrerades upp till 10 mg, beroende på tolerabilitet (se avsnitt 5.1). Vid kombinationsbehandling med tadalafil, inleddes behandlingen med 5 mg ambrisentan och 20 mg tadalafil. Beroende på tolerabilitet ökades tadalafildosen till 40 mg efter 4 veckor medan ambrisentandosen ökades till 10 mg efter 8 veckor. Över 90 % av patienterna uppnådde dessa doser. Doserna kunde även minskas om det behövdes av tolerabilitetsskäl.

Begränsade data visar att ett plötsligt utsättande av ambrisentan inte är associerat med rebound-effekter i form av försämring av PAH.

Vid samtidig administrering med ciklosporin A ska dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen och patienten bör följas noggrant (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter över 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Erfarenheten med ambrisentan är begränsad hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min); behandlingen bör initieras med försiktighet i denna patientgrupp och extra försiktighet bör iaktas om dosen höjs till 10 mg ambrisentan.

Nedsatt leverfunktion

Ambrisentan har inte studerats hos personer med nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros). Eftersom de huvudsakliga metaboliseringsvägarna för ambrisentan är glukuronidering och oxidering, med efterföljande elimination i gallan, skulle nedsatt leverfunktion kunna förväntas öka exponeringen (C_{max} och AUC) för ambrisentan. Behandling med ambrisentan ska därför inte initieras till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser (mer än 3 gånger den övre gränsen för det normala området (>3xULN); se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av ambrisentan till barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data är tillgängliga (se avsnitt 5.3 för tillgängliga data hos ungdomar).

Administreringssätt

Tabletten bör sväljas hel och kan tas med eller utan föda. Tabletten bör inte delas, krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

Kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Amning (se avsnitt 4.6).

Kraftigt nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros) (se avsnitt 4.2).

Utgångsvärden för leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferas (ASAT) och/eller alanin-aminotransferas (ALAT)) >3xULN (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Idiopatisk pulmonell fibros (IPF), med eller utan sekundär pulmonell hypertension (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Ambrisentan har inte studerats hos ett tillräckligt stort antal patienter för att fastställa nytta/risk-balansen vid PAH som är i WHO-funktionsklass I.

Effekten av ambrisentan som monoterapi har inte fastställts hos patienter med PAH som är i WHO-funktionsklass IV. Behandling som rekommenderas vid de svåra stadierna av sjukdomen (t.ex. epoprostenol) ska övervägas om det kliniska tillståndet försämras.

Leverfunktion

Leverfunktionsavvikelser har förknippats med PAH. Fall med autoimmun hepatit, inklusive eventuell försämring av underliggande autoimmun hepatit, leverskada och förhöjda leverenzymvärden som potentiellt varit relaterade till behandlingen, har iakttagits med ambrisentan (se avsnitt 4.8 och 5.1). Med anledning av detta ska leveraminotransferaser (ALAT och ASAT) utvärderas innan behandling med ambrisentan påbörjas och behandling ska inte påbörjas hos patienter med utgångsvärden för ALAT och/eller ASAT >3x ULN (se avsnitt 4.3).

Patienter bör kontrolleras avseende tecken på leverskada och det rekommenderas att ALAT och ASAT kontrolleras varje månad. Om patienten utvecklar ihållande, oförklarlig, kliniskt signifikant höjning av ALAT och/eller ASAT, eller om höjningen av ALAT och/eller ASAT åtföljs av tecken eller symtom på leverskada (t.ex. gulsot), ska ambrisentanbehandlingen avbrytas.

Hos patienter utan kliniska symtom på leverskada eller på gulsot kan återinsättning av ambrisentan övervägas efter att leverenzymavvikelserna har återgått till ursprungsvärdet. Det rekommenderas att en leverspecialist rådfrågas.

Hemoglobinkoncentration

Minskade hemoglobinkoncentrationer och hematokritvärden har förknippats med endotelinreceptorantagonist (ERA), inklusive ambrisentan. De flesta av dessa minskningar upptäcktes under behandlingens första 4 veckor och hemoglobinnivåerna stabiliserades i allmänhet därefter. Genomsnittlig minskning av hemoglobinkoncentrationerna från utgångsvärdet (mellan 0,9 till 1,2 g/dl) kvarstod vid upp till 4 års behandling med ambrisentan i den långvariga öppna förlängningen av de pivotala fas 3-studierna. I perioden efter att produkten har introducerats på marknaden har fall av anemi som kräver blodtransfusion rapporterats (se avsnitt 4.8).

Initiering av ambrisentan rekommenderas inte hos patienter med kliniskt signifikant anemi. Det rekommenderas att hemoglobin- och/eller hematokritnivåerna mäts under behandling med ambrisentan till exempel vid 1 månad, 3 månader och regelbundet därefter enligt klinisk praxis. Om en kliniskt signifikant minskning av hemoglobin eller hematokrit iaktas och andra orsaker har uteslutits, bör dosreduktion eller utsättande av behandlingen övervägas. Incidensen av anemi ökade när ambrisentan gavs i kombination med tadalafil (biverkningsfrekvens 15 %), jämfört med incidensen av anemi när ambrisentan och tadalafil gavs som monoterapi (biverkningsfrekvens 7 % respektive 11 %).

Vätskeretention

Perifera ödem har observerats med ERA inklusive ambrisentan. De flesta fall av perifert ödem i kliniska studier med ambrisentan var lindriga till måttliga, men biverkningen kan förekomma oftare och vara svårare hos patienter ≥ 65 år. Perifert ödem har rapporterats oftare med 10 mg ambrisentan i kliniska korttidsstudier (se avsnitt 4.8).

Efter marknadsintroduktionen har det rapporterats om vätskeretention som uppkommit inom några veckor efter insättandet av ambrisentan och som, i vissa fall, har krävt tillägg av diuretika eller sjukhusvistelse för behandling av vätskebalansen eller okompenserad hjärtsvikt. Patienter som sedan tidigare lider av vätskeretention ska erhålla kliniskt lämplig behandling innan ambrisentan sätts in.

Om kliniskt signifikant vätskeretention uppstår under behandling med ambrisentan, med eller utan viktuppgång, bör ytterligare utvärderingar genomföras för att fastställa orsaken, såsom ambrisentan eller underliggande hjärtsvikt, samt behovet av specifik behandling eller utsättning av ambrisentan. Incidensen av perifera ödem ökade när ambrisentan gavs i kombination med tadalafil (biverkningsfrekvens 45 %) jämfört med incidensen av perifera ödem när ambrisentan och tadalafil gavs som monoterapi (biverkningsfrekvens 38 % respektive 28 %). Perifera ödem visade sig oftast under den första månaden efter behandlingens initiering.

Kvinnor i fertil ålder

Behandling med Ambrisentan Mylan får inte startas hos kvinnor i fertil ålder om inte ett graviditetstest med negativt resultat har gjorts, samt att ett tillförlitligt preventivmedel används. Om det råder någon tvekan om vilken anvisning gällande preventivmedel en individuell patient ska få, ska råd från en gynekolog övervägas. Månatliga graviditetstester rekommenderas under ambrisentanbehandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats med kärlvidgande läkemedel, såsom ERA, när de används till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Följaktligen, om PAH-patienter utvecklar akut lungödem vid behandling med ambrisentan, bör möjligheten av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas.

Samtidig användning av andra läkemedel

Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Hjälpämnen

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter innehåller azofärgämnet allurarött AC aluminiumlack (E129), vilket kan ge allergiska reaktioner.

Ambrisentan Mylan 10 mg tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfria”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ambrisentan varken hämmar eller inducerar fas I- eller fas II-läkemedelsmetaboliserande enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer i icke-kliniska studier *in vitro* och *in vivo*, vilket tyder på en låg potential för att ambrisentan skulle ändra profilen för läkemedel som metaboliseras via dessa vägar.

Potentialen för att ambrisentan skulle inducera CYP3A4-aktivitet undersöktes hos friska frivilliga med resultat som tyder på en avsaknad av induktiv effekt av ambrisentan på CYP3A4-isoenzymet.

Ciklosporin A

Steady-state-samadministrering av ambrisentan och ciklosporin A till friska frivilliga resulterade i en 2-faldig ökning av exponeringen för ambrisentan. Detta kan bero på ciklosporin A:s hämning av transportörer och metabola enzymer involverade i farmakokinetiken för ambrisentan. Av den anledningen ska dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen vid samadministrering med ciklosporin A (se avsnitt 4.2). Multipla doser av ambrisentan hade ingen effekt på exponeringen för ciklosporin A och ingen dosjustering av ciklosporin A är befogad.

Rifampicin

Samadministrering med rifampicin (en hämmare av organiska anjontransportpolypeptider [OATP], en stark inducerare av CYP3A och 2C19, och inducerare av P-gp och uridin-difosfoglukuronosyltransferas [UGT]), associerades med en övergående (ungefär 2-faldig) ökning i exponeringen för ambrisentan efter initiala doser till friska frivilliga. På dag 8 hade dock steady-state administrering av rifampicin ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ambrisentan. Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Fosfodiesterashämmare

Samtidig administrering av ambrisentan och fosfodiesterashämmare, antingen sildenafil eller tadalafil (båda substrat för CYP3A4) till friska frivilliga, hade ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för fosfodiesterashämmaren eller ambrisentan (se avsnitt 5.2).

Andra riktade PAH-behandlingar

Effekt och säkerhet för ambrisentan vid samtidig administrering av andra behandlingar för PAH (t.ex. prostanoider och stimulerare av lösligt guanylatcyklas) har inte specifikt studerats i kontrollerade kliniska studier på PAH-patienter (se avsnitt 5.1). Inga specifika läkemedelsinteraktioner med stimulerare av lösligt guanylatcyklas eller prostanoider förväntas baserat på kända data om metabolisering (se avsnitt 5.2). Inga specifika interaktionsstudier har dock utförts med dessa aktiva substanser. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering.

Orala preventivmedel

I en klinisk studie på friska frivilliga gav steady-state-administrering av ambrisentan, 10 mg en gång dagligen, ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för en enstaka dos etinylöstradiol och noretisteron, komponenter i ett kombinerat hormonellt preventivmedel (se avsnitt 5.2). Baserat på denna farmakokinetiska studie, förväntas inte ambrisentan signifikant påverka exponeringen av östrogen- och gestageninnehållande preventivmedel.

Warfarin

Ambrisentan hade inga effekter på steady-state-farmakokinetiken och antikoagulantaktiviteten hos warfarin i en studie på friska frivilliga (se avsnitt 5.2). Warfarin hade inte heller några kliniskt signifikanta effekter på farmakokinetiken hos ambrisentan. Dessutom hade ambrisentan totalt sett ingen effekt hos patienter på veckodosen av antikoagulantia av warfarintyp, protrombintiden (PT) och internationellt normaliserat ratio (INR).

Ketokonazol

Steady-state-administrering av ketokonazol (en kraftig hämmare av CYP3A4) resulterade inte i någon kliniskt signifikant ökning av exponeringen för ambrisentan (se avsnitt 5.2).

Effekten av ambrisentan på xenobiotiska transportörer

In vitro har ambrisentan ingen hämmande effekt på humana transportörer i kliniskt relevanta koncentrationer, inklusive P-glykoprotein (Pgp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), multidrogresistensprotein-isoform-2 (MRP2), gallsaltutförselpumpen (BSEP), organisk anjontransporterande polypeptider (OATP1B1 och OATP1B3) och natriumberoende taurokolat samtransporterande polypeptid (NTCP).

Ambrisentan är ett substrat för Pgp-medierat utflöde.

In vitro-studier på hepatocyter från råttor visade även att ambrisentan inte inducerade proteinuttrycket av Pgp, BSEP eller MRP2.

Steady-state-administrering av ambrisentan till friska frivilliga hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för en enstaka dos av digoxin, ett P-gp-substrat (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Behandling med ambrisentan får inte startas hos kvinnor i fertil ålder om inte ett graviditetstest med negativt resultat har gjorts, samt att ett tillförlitligt preventivmedel används. Månatliga graviditetstester rekommenderas under ambrisentanbehandlingen.

Graviditet

Ambrisentan är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Djurstudier har visat att ambrisentan är teratogent. Det finns ingen erfarenhet hos människa.

Kvinnor som får ambrisentan ska informeras om risken för fosterskada och alternativ behandling ska påbörjas om graviditet inträffar (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.3).

Amning

Det är inte känt om ambrisentan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Utsöndringen av ambrisentan i modersmjolk har inte studerats i djurstudier. Amning är därför kontraindicerat för patienter som får ambrisentan (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Kronisk administrering av ERA, inklusive ambrisentan, har kopplats samman med utveckling av testikulär tubulär atrofi hos handjur (se avsnitt 5.3). Även om inga tydliga tecken fanns på skadlig effekt av ambrisentan på antalet spermier vid långvarig exponering i ARIES-E-studien, var kronisk administrering av ambrisentan associerad med förändringar i markörer för spermatogenesis. En minskning i koncentrationen av plasma-inhibin-B och en ökning i koncentrationen av plasma-FSH observerades. Effekten på mäns fertilitet är inte känd men en försämring av spermatogenesis kan inte uteslutas. I kliniska studier har inte kronisk administrering av ambrisentan associerats med förändringar i plasmakoncentrationerna av testosteron.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ambrisentan har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för ambrisentan (t.ex. hypotension, yrsel, asteni, trötthet) bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver en bedömning samt motorisk eller kognitiv förmåga (se avsnitt 4.8). Patienterna bör vara medvetna om hur de påverkas av ambrisentan innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för ambrisentan som monoterapi och/eller i kombinationsbehandling har utvärderats i kliniska studier med över 1200 patienter med PAH (se avsnitt 5.1). Biverkningar som identifierats i data från 12 veckors placebokontrollerade kliniska studier redovisas nedan efter organsystem och frekvens. Data från ej placebokontrollerade långtidsstudier (ARIES-E och AMBITION (kombination med tadalafil)) redovisas också nedan. Inga tidigare okända biverkningar identifierades vid långtidsbehandling eller för ambrisentan vid kombinationsbehandling med tadalafil. Vid längre

observation i okontrollerade studier (observation under i genomsnitt 79 veckor) liknade säkerhetsprofilen den som iaktogs i korttidsstudierna. Data från rutinmässig biverkningsbevakning är också inkluderad.

Perifert ödem, vätskeretention och huvudvärk (inklusive sinushuvudvärk, migrän) är de vanligaste biverkningarna som har observerats med ambrisentan. Den högre dosen (10 mg) associerades med en högre incidens av dessa biverkningar och perifert ödem tenderade att vara svårare hos patienter ≥ 65 år i kliniska korttidsstudier (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). För dosrelaterade biverkningar avspeglar frekvenskategorin den högre dosen av ambrisentan. Frekvenskategorierna redovisar inte andra faktorer som till exempel varierande studielängd eller patientens tillstånd eller egenskaper vid studiestart. Frekvenskategorierna för biverkningar vilka har tilldelats mot bakgrund av erfarenhet från klinisk prövning, avspeglar eventuellt inte frekvensen av biverkningar som förekommer under normal klinisk praxis. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
Anemi (sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit)	Vanliga ¹	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Immunsystemet</i>			
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, utslag, klåda)	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Huvudvärk (även sinushuvudvärk, migrän)	Mycket vanliga ²	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Yrsel	Vanliga ³	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Ögon</i>			
Dimsyn, nedsatt syn	Ingen känd frekvens ⁴	Vanliga	Vanliga
<i>Öron och balansorgan</i>			
Tinnitus	ER	ER	Vanliga
Plötslig hörselnedsättning	ER	ER	Mindre vanliga

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
<i>Hjärtat</i>			
Hjärtsvikt	Vanliga ⁵	Vanliga	Vanliga
Palpitationer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Blodkärll</i>			
Hypotension	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Blodvallningar	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Synkope	Mindre vanliga ³	Vanliga	Vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
Epistaxis	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Dyspné	Vanliga ^{3,6}	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Täppta övre luftvägar (t.ex. nasala, sinus), sinuit, nasofaryngit, rinit	Vanliga ⁷		
Nasofaryngit		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sinuit, rinit		Vanliga	Vanliga
Nästäppa		Mycket vanliga	Mycket vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>			
Illamående, kräkningar, diarré	Vanliga ³		
Illamående		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kräkningar		Vanliga	Mycket vanliga
Diarré		Mycket vanliga	Mycket vanliga
Buksmärtor	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>			
Leverskada (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga ^{3,8}	ER	ER
Autoimmun hepatit (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga ^{3,8}	ER	ER

	Ambrisentan (ARIES-C och efter marknads- introduktion)	Ambrisentan (AMBITION och ARIES-E)	Kombination med tadalafil (AMBITION)
Förhöjda levertransaminaser	Vanliga ³	ER	ER
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
Utslag	ER	Vanliga ⁹	Vanliga ⁹
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			
Perifert ödem, vätskeretention	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bröstsmärtor/-obehag	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Asteni	Vanliga ³	Vanliga	Vanliga
Trötthet	Vanliga ³	Mycket vanliga	Mycket vanliga

ER – ej rapporterat

¹ Se avsnittet ”Beskrivning av vissa biverkningar”.

² Frekvensen för huvudvärk var högre med 10 mg ambrisentan.

³ Data kommer från rutinmässig biverkningsbevakning och frekvensen är baserad på erfarenheter från placebokontrollerade kliniska studier.

⁴ Data från rutinmässig biverkningsbevakning

⁵ Flertalet av de rapporterade fallen med hjärtsvikt var förknippade med vätskeretention. Data kommer från rutinmässig biverkningsbevakning, frekvensen är baserad på statistisk modellering av data från placebokontrollerade kliniska studier.

⁶ Fall av förvärrad dyspné av okänd orsak har rapporterats kort efter påbörjad behandling med ambrisentan.

⁷ Förekomsten av nästäppa var dosrelaterad under ambrisentanbehandling.

⁸ Fall med autoimmun hepatit, inklusive försämring av autoimmun hepatit och leverskada, har rapporterats vid ambrisentanbehandling.

⁹ Utslag inkluderar erytematöst utslag, generaliserat utslag, papulöst utslag och kliande utslag.

Beskrivning av vissa biverkningar

Sänkt hemoglobin

I perioden efter att produkten har introducerats på marknaden har fall av anemi som kräver blodtransfusion rapporterats (se avsnitt 4.4). Frekvensen för sänkt hemoglobin (anemi) var högre med 10 mg ambrisentan. Under de 12 veckors-placebokontrollerade fas 3-studierna, minskade hemoglobinkoncentrationerna för patienter i ambrisentangrupporna, vilket upptäcktes så tidigt som vecka 4 (minskning med 0,83 g/dl), de genomsnittliga förändringarna från utgångsvärdet verkade stabiliseras under de följande 8 veckorna. Totalt 17 patienter (6,5 %) i ambrisentanbehandlingsgrupporna fick sänkt hemoglobin på ≥ 15 % från utgångsvärdet, vilket föll under den nedre normalgränsen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet från PAH-patienter på högre doser än 10 mg ambrisentan per dag. Hos friska frivilliga har engångsdoser på 50 och 100 mg (5 till 10 gånger högre än rekommenderad maxdos) associerats med huvudvärk, blodvallningar, yrsel, illamående och nästäppa.

På grund av verkningsmekanismen kan en överdos av ambrisentan potentiellt resultera i hypotoni (se avsnitt 5.3). I fall av uttalad hypotoni kan aktivt kardiovaskulärt stöd krävas. Det finns inte någon specifik antidot tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiva medel, övriga antihypertensiva medel, ATC-kod C02KX02

Verkningsmekanism

Ambrisentan är en oralt aktiv, endotelin A (ET_A)-sektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) av propionsyraklassen. Endotelin spelar en signifikant roll i patofysiologin för PAH.

Ambrisentan är en potent (K_i 0,016 nM) och kraftigt selektiv ET_A-antagonist (ungefär 4000-faldigt mer selektiv för ET_A jämfört med ET_B).

Ambrisentan blockerar den undergrupp av ET_A-receptorer som främst finns på vaskulära glatta muskelceller och hjärtats myocyter. Detta förhindrar endotelinmedierad aktivering av sekundära budbärarsystem som resulterar i vasokonstriktion och proliferation av glatta muskelceller. Selektiviteten av ambrisentan för ET_A över ET_B-receptorn förväntas bevara den ET_B-receptormedierade produktionen av vasodilatorerna kväveoxid och prostacyclin.

Klinisk effekt och säkerhet

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade, fas 3-pivotala studier genomfördes (ARIES-1 och 2). ARIES-1, som omfattade 201 patienter, jämförde ambrisentan 5 mg och 10 mg med placebo. ARIES-2, som omfattade 192 patienter, jämförde ambrisentan 2,5 mg och 5 mg med placebo. I båda studierna adderades ambrisentan till patienternas stöd-/bakgrundsmedicinering, som kunde omfatta en kombination av digoxin, antikoagulantia, diuretika, syre och vasodilatorer (kalciumblockerare, ACE-hämmare). De registrerade patienterna hade IPAH eller PAH förknippad med bindvävssjukdom (PAH-CTD). Majoriteten av patienterna hade symptom enligt WHO-funktionsklass II (38,4 %) eller klass III (55,0 %). Patienter med tidigare leversjukdom (cirros eller klinisk signifikant förhöjda aminotransferaser) och patienter som behandlas med annan terapi för PAH (t.ex. prostanoider) var uteslutna. Hemodynamiska parametrar utvärderades inte i dessa studier.

Den primära endpoint som definierades för fas 3-studierna var konditionsförbättring, vilken bedömdes genom förändring från baslinjen av 6 minuters gångsträcka (6MWD) efter 12 veckor. I båda studierna resulterade behandling med ambrisentan i en signifikant förbättring av 6MWD för varje dos ambrisentan.

Den placebojusterade förbättringen av genomsnittlig 6MWD vid vecka 12 jämfört med baslinjen var 30,6 m (95 % CI: 2,9 till 58,3; p=0,008) och 59,4 m (95 % CI: 29,6 till 89,3; p <0,001) för 5 mg-gruppen, i ARIES-1 respektive ARIES-2. Den placebojusterade förbättringen av genomsnittlig 6MWD vid vecka 12 för 10 mg-gruppen i ARIES-1 var 51,4 m (95 % CI: 26,6 till 76,2; p <0,001).

En, i förväg specificerad, kombinerad analys av fas 3-studierna (ARIES-C) utfördes. Den placebojusterade genomsnittliga förbättringen av 6MWD var 44,6 m (95 % CI: 24,3 till 64,9; $p < 0,001$) för 5 mg-dosen och 52,5 m (95 % CI: 28,8 till 76,2; $p < 0,001$) för 10 mg-dosen.

I ARIES-2, förlängde ambrisentan (kombination av båda dosgrupperna) signifikant tiden till försämring av PAH jämfört med placebo ($p < 0,001$), riskkvoten visade en sänkning med 80 % (95 % CI: 47 % till 92 %). Måtten inkluderade: död, lungtransplantation, sjukhusvistelse för PAH, arteriell septostomi, tillägg av andra PAH-terapierna samt kriterier för tidigt avbrytande av studien. En statistiskt signifikant ökning ($3,41 \pm 6,96$) observerades för kombinationen av båda dosgrupperna på skalan för fysisk funktion enligt SF-36 Hälsoundersökning jämfört med placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Behandling med ambrisentan ledde till en statistiskt signifikant förbättring av Borg Dyspnea Index (BDI) vid vecka 12 (placebojusterad BDI -1,1 (95 % CI: -1,8 till -0,4; $p = 0,019$; kombination av båda dosgrupperna)).

Långtidsdata

Patienter som registrerades i ARIES 1 och 2 var kvalificerade att ingå i en långvarig öppen förlängningsstudie ARIES E ($n = 383$). Den sammanlagda genomsnittliga exponeringen var ungefär 145 ± 80 veckor och den maximala exponeringen var cirka 295 veckor. De huvudsakliga primära effektmåtten i denna studie var incidensen och svårighetsgraden av biverkningar i samband med långvarig exponering för ambrisentan, inklusive leverfunktionstester i serum. De säkerhetsfynd som observerades vid långtidsexponering av ambrisentan i denna studie vara generellt överensstämmande med de som sågs i de 12 veckor långa placebokontrollerade studierna.

Sannolikheten för överlevnad för patienter som fick ambrisentan (kombination av de båda ambrisentan-dosgrupperna) efter 1, 2 och 3 år var 93 %, 85 % respektive 79 %.

I en öppen studie (AMB222), studerades ambrisentan hos 36 patienter, för utvärdering av förekomsten av ökade aminotransferaskoncentrationer i serum, hos patienter som tidigare avbrutit annan ERA-behandling på grund av aminotransferasavvikelse. Under i genomsnitt 53 veckors behandling med ambrisentan hade ingen av de registrerade patienterna bekräftad ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ i serum som krävde permanent utsättande av behandlingen. Femtio procent av patienterna hade ökat från 5 mg till 10 mg ambrisentan under denna tid.

Den kumulativa förekomsten av aminotransferasavvikelse i serum $> 3 \times \text{ULN}$ i samtliga fas 2- och 3-studier (inklusive respektive öppna förlängningsstudier) var 17 av 483 patienter över en genomsnittlig exponeringsperiod på 79,5 veckor. Detta är en händelsefrekvens på 2,3 händelser per 100 patientårs exponering för ambrisentan. I den öppna långvariga förlängningsstudien ARIES-E, var risken att utveckla aminotransferashöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ efter 2 år 3,9 % hos patienter som behandlades med ambrisentan.

Övrig klinisk information

En förbättring av hemodynamiska parametrar iakttogs hos patienter med PAH efter 12 veckor ($n = 29$) i en fas 2-studie (AMB220). Behandling med ambrisentan resulterade i en ökning av genomsnittligt hjärtindex, en minskning av genomsnittligt pulmonellt artärtryck och en minskning av genomsnittlig pulmonell vaskulär resistans.

Sänkning i systoliskt och diastoliskt blodtryck har rapporterats vid ambrisentanbehandling. I placebokontrollerade kliniska studier under 12 veckor var den genomsnittliga sänkningen i systoliskt och diastoliskt blodtryck, från utgångsvärdet till slutet av behandlingen, 3 mm Hg respektive 4,2 mm Hg. De genomsnittliga sänkningarna av systoliskt och diastoliskt blodtryck kvarstod i upp till 4 års behandling med ambrisentan i den långvariga öppna ARIES E-studien.

Inga kliniskt betydelsefulla effekter på farmakokinetiken för ambrisentan eller sildenafil sågs under en interaktionsstudie av friska frivilliga och kombinationen tolererades väl. Antalet patienter som

samtidigt erhöll ambrisentan och sildenafil i ARIES-E och AMB222 var 22 (5,7 %) respektive 17 patienter (49 %). Inga ytterligare säkerhetsproblem identifierades hos dessa patienter.

Klinisk effekt vid kombination med tadalafil

En multicenter, dubbelblind, händelsedrivna, fas 3 utfallsstudie, med aktiv jämförelse (AMB112565/AMBITION) utfördes för att utvärdera effekten av en initial kombination av ambrisentan och tadalafil jämfört med monoterapi med antingen enbart ambrisentan eller tadalafil. 500 behandlingsnaiva PAH-patienter randomiserades enligt 2:1:1 till respektive grupp. Ingen patient fick enbart placebo. Den primära analysen gjordes på kombinationsgruppen kontra de sammanslagna monoterapigrupperna. Dessutom utfördes bekräftande jämförelser mellan gruppen som fick kombinationsbehandling och de enskilda monoterapigrupperna. Patienter med signifikant anemi, vätskeretention eller sällsynt näthinnesjukdom exkluderades i enlighet med prövningskriterierna. Även patienter med ALAT- och ASAT-värden på >2xULN vid baslinjen exkluderades.

Vid baslinjen hade 96 % av patienterna aldrig tidigare fått någon PAH-specifik behandling. Mediantiden från diagnos till inträde i studien var 22 dagar. Patienterna började med ambrisentan 5 mg och tadalafil 20 mg, vilket sedan titrerades upp till 40 mg tadalafil vecka 4 och 10 mg ambrisentan vecka 8, om det inte förelåg några tolerabilitetsproblem. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingen med kombinationsterapi översteg 1,5 år.

Primärt effektmått var tid till första förekomst av klinisk behandlingssvikt, definierat som:

- död, eller
- sjukhusinläggning på grund av förvärrad PAH
- progress av sjukdomen
- otillfredsställande klinisk respons på lång sikt.

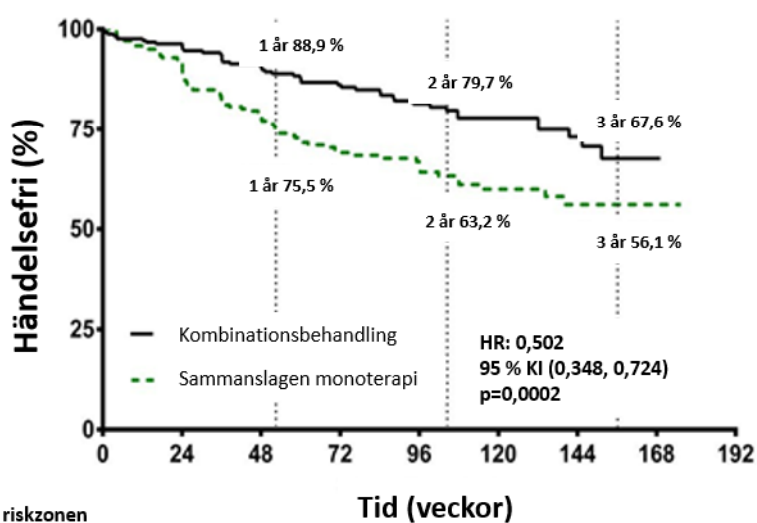
Medelåldern för samtliga patienter var 54 år (SD 15, intervall 18–75 år). Patienternas funktionsklass enligt WHO var vid baslinjen II (hos 31 %) eller III (hos 69 %). Idiopatisk eller hereditär PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (56 %), följt av PAH orsakad av bindvävsjukdomar (37 %), PAH associerad med läkemedel och toxiner (3 %), korrigerad okomplicerade kongenital hjärtsjukdom (2 %) och HIV (2 %). Patienterna med WHO funktionsklass II och III hade en genomsnittlig 6-minuters gångsträcka på 353 meter.

Effektmått

Kombinationsbehandlingen resulterade i en 50 % riskreduktion (riskkvot [HR] 0,502; 95 % CI: 0,348– 0,724; p=0,0002) avseende det sammansatta effektmåttet för klinisk behandlingssvikt fram till det sista besöket, i jämförelse med den sammanslagna monoterapigruppen [figur 1 och tabell 1]. Behandlingseffekten visades genom en 63-procentig minskning av sjukhusinläggningar med kombinationsbehandlingen, etablerades tidigt och kvarstod. Effekten av kombinationsbehandling på det primära effektmåttet var konsekvent vid jämförelse med de enskilda monoterapierna och i de olika undergrupperna indelade efter ålder, etniskt ursprung, geografisk region och etiologi (iPAH/hPAH och PAH-CTD). Effekten var signifikant både för patienter med funktionsklass II och funktionsklass III.

Figur 1

Tid till behandlingssvikt



Antal i riskzonen

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombination	253	229	186	145	106	71	36	4	
Sammanlagd monoterapi	247	209	155	108	77	49	25	5	

Tabell 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapi sammanlagd (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
Tid till första kliniska behandlingssvikt (bedömning)				
Klinisk behandlingssvikt (antal. (%))	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Riskkvot (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-värde, Log-ranktest		0,0002	0,0004	0,0045
Händelse som utgör första kliniska behandlingssvikt (bedömning)				
Död (alla orsaker)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sjukhusinläggning pga förvärrad PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Progress av sjukdomen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Otillfredsställande klinisk långtidsrespons	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Tid till första sjukhusinläggning pga förvärrad PAH (bedömning)				
Första sjukhusinläggning, antal (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskkvot (95 % CI)		0,372	0,323	0,442
P-värde, Log-ranktest		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundära effektmått

Sekundära effektmått som testades:

Tabell 2

Sekundära effektmått (förändring från baslinjen till vecka 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapi sammanslaget	Differens och konfidensintervall	p-värde
NT-proBNP (% minskning)	-67,2	-50,4	% differens -33,8; 95 % CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% deltagare med tillfredsställande klinisk respons vecka 24	39	29	Oddsquot 1,56; 95 % CI: 1,05: 2,32	p=0,026
6 min. gångsträcka (meter, medianförändring)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonell fibros

En studie med 492 patienter (ambrisentan N=329, placebo N=163) med idiopatisk pulmonell fibros (IPF), varav 11 % hade sekundär pulmonell hypertension (WHO-grupp 3), har utförts men avslutades i förtid när det visade sig att det primära effektmåttet inte kunde uppnås (ARTEMIS-IPF-studien). 90 fall (27 %) av IPF-progression (inklusive sjukhusinläggningar i respirator) eller dödsfall observerades i ambrisentangruppen jämfört med 28 fall (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan är därför kontraindicerat för patienter med IPF med eller utan sekundär pulmonell hypertension (se avsnitt 4.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ambrisentan absorberas snabbt hos människa. Efter oral administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av ambrisentan vanligtvis omkring 1,5 timmar efter dos under såväl fastande som icke-fastande förhållanden. C_{max} och AUC ökar proportionellt mot dosen i det terapeutiska dosintervallet. Steady-state erhålls i allmänhet efter 4 dagars upprepad dosering

En studie av effekten av föda, vilken omfattade administrering av ambrisentan till friska frivilliga under fastande förhållanden och tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll, tydde på att C_{max} minskade med 12 % medan AUC var oförändrat. Denna minskning av maxkoncentrationen är inte kliniskt signifikant, varför ambrisentan kan tas med eller utan mat.

Distribution

Ambrisentan är i hög grad plasmaproteinbundet. Plasmaproteinbindningen av ambrisentan *in vitro* var i genomsnitt 98,8 % och oberoende av koncentrationen i intervallet på 0,2–20 mikrogram/ml. Ambrisentan är främst bundet till albumin (96,5 %) och i mindre utsträckning till surt alfa₁-glykoprotein.

Distributionen av ambrisentan till röda blodkroppar är låg med ett genomsnittligt förhållande blod:plasma på 0,57 och 0,61 hos män respektive kvinnor.

Metabolism

Ambrisentan är en icke-sulfonamid (propionsyra) ERA.

Ambrisentan glukuronideras via flera UGT-isoenzymerna (UGT1A9S, UGT2B7S och UGT1A3S) för att bilda ambrisentanglukuronid (13 %). Ambrisentan genomgår även oxidativ metabolism främst genom CYP3A4 och i mindre utsträckning genom CYP3A5 och CYP2C19 för att bilda 4-hydroxymetyl-ambrisentan (21 %), vilket ytterligare glukuronideras till 4-hydroxymetyl-ambrisentan-glukuronid (5 %). Bindningsaffiniteten hos 4-hydroxymetyl-ambrisentan för den humana endotelinreceptorn är 65 gånger mindre än hos ambrisentan. Vid koncentrationer som iaktas i plasma (omkring 4 % i förhållande till moderambrisentan) förväntas därför 4-hydroxymetyl-ambrisentan inte bidra till farmakologisk aktivitet hos ambrisentan.

In vitro-data tyder på att ambrisentan vid 300 µM resulterade i mindre än 50 % hämning av UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (upp till 30 %) eller av cytokrom P450-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 (upp till 25 %). *In vitro* har inte ambrisentan någon hämmande effekt på humana transportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer, inklusive Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 och NTCP. Vidare inducerade inte ambrisentan MRP2, Pgp eller BSEP proteinuttryck i hepatocyter hos råttor. Sammantaget tyder *in vitro*-data på att vid kliniskt relevanta koncentrationer (plasma- C_{max} upp till 3,2 µM) förväntas inte ambrisentan ha någon effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transporter via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP.

Effekterna av steady-state ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken och farmakodynamiken för en enstaka dos warfarin (25 mg), enligt mätning med PT och INR, undersöktes hos 20 friska frivilliga. Ambrisentan hade inte några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för warfarin. På samma sätt påverkade samtidig administrering med warfarin inte farmakokinetiken för ambrisentan (se avsnitt 4.5).

Effekten av 7 dagars dosering av sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos ambrisentan och effekterna av 7 dagars dosering av ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos sildenafil, undersöktes hos 19 friska frivilliga. Med undantag för en 13-procentig ökning av C_{max} för sildenafil efter samtidig administrering av ambrisentan, fanns inga andra förändringar i de farmakokinetiska parametrarna för sildenafil, N-desmetyl-sildenafil och ambrisentan. Denna ringa ökning av C_{max} för sildenafil anses inte kliniskt relevant (se avsnitt 4.5).

Effekterna av steady-state ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos tadalafil och effekterna av steady-state tadalafil (40 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos ambrisentan, studerades på 23 friska frivilliga. Ambrisentan hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för tadalafil. På samma sätt påverkade samtidig administrering med tadalafil inte farmakokinetiken för ambrisentan (se avsnitt 4.5).

Effekterna av upprepad dosering av ketokonazol (400 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos på 10 mg ambrisentan undersöktes hos 16 friska frivilliga. Exponeringarna för ambrisentan mätt med $AUC_{(0-inf)}$ och C_{max} ökade med 35 % respektive 20 %. Denna förändring i exponering har troligtvis inte någon klinisk relevans, varför ambrisentan kan administreras samtidigt med ketokonazol.

Effekterna av upprepad dosering av ciklosporin A (100-150 mg 2 gånger dagligen) på steady-state-farmakokinetiken för ambrisentan (5 mg en gång dagligen), och effekterna av upprepad dosering av ambrisentan (5 mg en gång dagligen) på steady-state farmakokinetiken för ciklosporin A (100-150 mg 2 gånger dagligen) studerades på friska frivilliga. C_{max} och $AUC_{(0-\tau)}$ av ambrisentan

ökade (48 % respektive 121 %) i närvaro av multipla doser av ciklosporin A. Baserat på dessa förändringar bör dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen vid samtidig administrering med ciklosporin A (se avsnitt 4.2). Dock hade multipla doser av ambrisentan ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ciklosporin A och ingen dosjustering av ciklosporin A är befogad.

Effekterna av akut och upprepad dosering av rifampicin (600 mg en gång dagligen) på steady-state-farmakokinetiken för ambrisentan (10 mg en gång dagligen) studerades på friska frivilliga. Efter initiala doser med rifampicin observerades en övergående ökning av $AUC_{(0-\tau)}$ för ambrisentan (121 % respektive 116 % efter första respektive andra dosen av rifampicin), troligen beroende på en rifampicinmedierad hämning av OATP. På dag 8 hade dock administrering av multipla doser av rifampicin ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för ambrisentan. Patienter med ambrisentanterapi ska noga övervakas när behandling med rifampicin påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Effekterna av upprepad dosering av ambrisentan (10 mg) på farmakokinetiken för en enstaka dos digoxin undersöktes hos 15 friska frivilliga. Multipla doser av ambrisentan resulterade i en liten ökning av AUC_{0-last} och dalkoncentrationen för digoxin, samt en ökning av C_{max} för digoxin med 29 %. Den iakttagna ökningen av exponeringen för digoxin vid multipla doser av ambrisentan ansågs inte vara kliniskt relevant, och en dosjustering av digoxin inte nödvändig (se avsnitt 4.5).

Effekterna av 12 dagars dosering av ambrisentan (10 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för en enstaka dos av oralt antikonceptionsmedel innehållande etinylöstradiol (35 µg) och noretisteron (1 mg) undersöktes hos friska kvinnliga frivilliga. C_{max} och $AUC_{(0-\infty)}$ minskade något för etinylöstradiol (8 % respektive 4 %) och ökade en aning för noretisteron (13 % respektive 14 %). Dessa förändringar i exponering för etinylöstradiol och noretisteron var små och har troligtvis inte någon klinisk relevans (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Ambrisentan och dess metaboliter elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Omkring 22 % av den tillförda dosen återfinns i urinen efter oral administrering, varvid 3,3 % är oförändrad ambrisentan. Halveringstiden i plasma hos människa varierar mellan 13,6 och 16,5 timmar.

Särskilda patientgrupper

Baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av friska frivilliga och patienter med PAH påverkades farmakokinetiken för ambrisentan inte signifikant av kön eller ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Ambrisentan genomgår ingen signifikant renal metabolism eller renal clearance (utsöndring). I en populationsfarmakokinetisk analys befanns kreatinin-clearance vara en statistiskt signifikant variabel som påverkade oralt clearance av ambrisentan. Betydelsen av minskningen av oralt clearance är ringa (20–40 %) hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och det är därför osannolikt att det har någon klinisk relevans. Försiktighet bör dock iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

De huvudsakliga metaboliseringsvägarna för ambrisentan är glukuronidering och oxidering med efterföljande elimination i gallan, varför nedsatt leverfunktion skulle kunna förväntas öka exponeringen (C_{max} och AUC) för ambrisentan. I en populationsfarmakokinetisk analys visade sig oralt clearance minska som en följd av ökande bilirubinnivåer. Betydelsen av effekten av bilirubin är dock ringa (jämfört med den typiska patienten med ett bilirubinvärde på 0,6 mg/dl skulle en patient med förhöjt bilirubin på 4,5 mg/dl ha cirka 30 % lägre oralt clearance av ambrisentan).

Farmakokinetiken för ambrisentan hos patienter med nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros) har inte studerats. Därför ska behandling med ambrisentan inte inledas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser ($>3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av sina klassspecifika farmakologiska effekter, ger en hög engångsdos av ambrisentan (dvs. en överdos) sänkt arteriellt tryck och kan därmed möjligen leda till hypotoni och symptom relaterade till vasodilation.

Ambrisentan har inte visat sig vara en hämmare av gallsyretransporten eller ge uppenbar levertoxicitet.

Inflammation och förändringar i näshålans epitel har setts hos gnagare efter kronisk administrering vid exponering under de terapeutiska doserna för människa. Hos hundar har lindriga inflammatoriska svar iakttagits efter kronisk administrering av ambrisentan i höga doser, vid exponering 20 gånger högre än de som har iakttagits hos patienter.

Hyperplasi av benet i näsmusslorna har observerats i näshålan hos råttor som behandlats med ambrisentan, vid exponering 3 gånger högre än kliniskt AUC. Hyperplasi av näsbenet har inte setts hos möss eller hundar. Hos råttor är hyperplasi av näsmusslorna en känd reaktion på nasal inflammation, baserat på erfarenheter från andra substanser.

Ambrisentan var klastogent vid tester i höga koncentrationer på däggdjursceller *in vitro*. Inga bevis för mutagena eller genotoxiska effekter av ambrisentan sågs hos bakterier eller i två *in vivo*-studier på gnagare.

Det fanns inga tecken på karcinogen potential under 2 års orala studier av råttor och möss. Det fanns en liten ökning av bröst-fibroadenom, en godartad tumör hos hanråttor, enbart vid den högsta dosen. Den systemiska exponering för ambrisentan hos hanråttor vid denna dos (baserad på steady-state AUC) var 6-faldig den som uppnås vid klinisk dos på 10 mg/dag.

Testikulär tubulär atrofi, vilken ibland var förknippad med aspermi, iaktogs i studier av toxicitet och fertilitet vid upprepad oral dos till hanråttor och hanmöss utan säkerhetsmarginaler. De testikulära förändringarna återställdes inte helt under perioderna utan dosering som utvärderades. Inga testikelförändringar iaktogs dock i studier på hundar med upp till 39 veckors varaktighet vid exponering 35 gånger högre än den som ses hos människa baserat på AUC. Det fanns inga effekter av ambrisentan på spermierörlighet hos hanråttor för någon av de studerade doserna (upp till 300 mg/kg/dag). En liten ($<10\%$) minskning av andelen morfologiskt normala spermier noterades vid 300 mg/kg/dag men inte vid 100 mg/kg/dag (>9 -faldigt högre än den kliniska exponeringen vid 10 mg/dag). Effekten av ambrisentan på manlig fertilitet hos människa är inte känd.

Ambrisentan har visats vara teratogent hos råttor och kanin. Avvikelser i underkäke, tunga och/eller gom sågs vid alla testade doser. Dessutom visade råttstudien en ökad incidens av defekter i kammarskiljeväggen, kärlostamsdefekter, sköldkörtel- och tymusavvikelser, förbening av os basisphenoideum och förekomsten av vänster navelartär på vänster sida om urinblåsan istället för på höger sida. Teratogenicitet är en misstänkt klasseffekt av ERA.

Administrering av ambrisentan till honråttor från sen graviditet och under amningsperioden gav biverkningar på modersbeteendet, minskad överlevnad för ungarna och nedsatt reproduktiv kapacitet för avkommorna (små testiklar observerades vid obduktion), vid exponering 3 gånger högre än AUC vid rekommenderad maxdos för människor.

Hos unga råttor som administrerats ambrisentan oralt en gång dagligen under postnatal dag 7 till 26, 36 eller 62, observerades en minskning i hjärnvikt (-3% till -8%) utan morfologiska eller neurologiskt betingade förändringar efter andningsljud, apné och hypoxi. Dessa effekter uppträdde vid exponeringar som var ungefär 1,8-7 gånger den exponering den pediatrika populationen erhåller vid

en dosering på 10 mg (9-15 års ålder) baserat på AUC. Den kliniska relevansen av detta resultat för den pediatrika populationen är inte helt klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E460i)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E570)

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (delvis hydrolyserad)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk (E553b)

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVdC.

Förpackningsstorlekar med 30 filmdragerade tabletter och endosblister med 30x1 eller 60x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

117 Allée des Parcs

69800 Saint-Priest

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

eller

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

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten avseende distributionsplan innan produktlansering i varje område och säkerställa att alla patienter som tar Ambrisentan Mylan har fått relevant utbildningsmaterial.

- Påminnelsekort för patienter

Påminnelsekort för patienter ska innehålla följande information

- Att Ambrisentan Mylan är teratogent hos djur
- Att gravida kvinnor inte ska ta Ambrisentan Mylan
- Att fertila kvinnor måste använda ett tillförlitligt preventivmedel
- Att det är nödvändigt med månatliga graviditetstest
- Att det är viktigt med regelbunden övervakning av leverfunktionen då Ambrisentan Mylan kan orsaka leverskada.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

ambrisentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 5 mg ambrisentan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och allurarött AC aluminiumlack (E129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

30x1 filmdragerade tabletter

60x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

ambrisentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller 10 mg ambrisentan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och allurarött AC aluminiumlack (E129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

30x1 filmdragerade tabletter

60x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

ambrisentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

ambrisentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan S.A.S.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerade tabletter Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerade tabletter

ambrisentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ambrisentan Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ambrisentan Mylan
3. Hur du tar Ambrisentan Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ambrisentan Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ambrisentan Mylan är och vad det används för

Ambrisentan Mylan innehåller den aktiva substansen ambrisentan. Det hör till en grupp läkemedel som kallas övriga antihypertensiva medel (används för att behandla högt blodtryck).

Det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna. PAH är högt blodtryck i de blodkärl (lungartärerna) som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Hos personer med PAH blir dessa artärer trängre så att hjärtat måste arbeta hårdare för att pumpa blod genom dem. Detta gör att man känner sig trött, yr och andfädd.

Ambrisentan Mylan vidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Detta sänker blodtrycket och lindrar symtomen.

Ambrisentan Mylan kan även användas i kombination med andra läkemedel som används för att behandla PAH.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ambrisentan Mylan

Ta inte Ambrisentan Mylan:

- om du är **allergisk** mot ambrisentan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- **om du är gravid**, om du **planerar att bli gravid** eller om du **kan bli gravid** eftersom du inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Läs informationen under "Graviditet"
- om du **ammar**. Läs informationen under "Amning"
- om du **har leversjukdom**. Tala med din läkare som bestämmer om detta läkemedel är lämpligt för dig
- om du har **ärrbildning på lungorna**, av okänd orsak (idiopatisk lungfibros).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om du har:

- leverproblem
- anemi (minskat antal röda blodkroppar)
- svullna händer, anklar eller fötter orsakat av vätskeansamling (*perifert ödem*)
- lungsjukdom som innebär att venerna i lungorna är blockerade (*pulmonell veno-ocklusiv sjukdom*).

Din läkare bestämmer om Ambrisentan Mylan är lämpligt för dig.

Du behöver ta blodprov regelbundet

Innan du börjar ta Ambrisentan Mylan och regelbundet under tiden du tar det, kommer läkaren att ta blodprov för att kontrollera:

- om du har anemi
- om din lever fungerar som den ska.

→ Det är viktigt att du lämnar dessa regelbundna blodprover så länge du tar Ambrisentan Mylan.

Tecken på att din lever kanske inte fungerar som den ska är till exempel:

- aptitförlust
- illamående
- kräkningar
- feber
- magont
- guldfärgning av huden eller ögonvitorna (*gulsot*)
- mörkfärgad urin
- klåda i huden.

Om du upptäcker något av dessa tecken:

→ **Tala om det för din läkare omedelbart.**

Barn och ungdomar

Ambrisentan Mylan rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom säkerhet och effekt inte är känd för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ambrisentan Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Din läkare kan behöva justera din dos Ambrisentan Mylan om du börjar ta ciklosporin A (ett läkemedel som används efter transplantation eller för att behandla psoriasis).

Om du tar rifampicin (ett antibiotikum som används för att behandla allvarliga infektioner) kommer din läkare att kontrollera dig tätare när du börjar ta Ambrisentan Mylan.

Om du tar andra läkemedel som används för att behandla PAH (t.ex. iloprost, eprostenol, sildenafil) kan din läkare behöva kontrollera dig tätare.

→ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel.

Graviditet

Ambrisentan Mylan kan skada det ofödda barnet om du blivit gravid före, under eller strax efter behandling.

→ **Om det är möjligt att du kan bli gravid ska du använda ett tillförlitligt preventivmedel** under tiden du tar Ambrisentan Mylan. Diskutera det här med din läkare.

→ **Ta inte Ambrisentan Mylan om du är gravid eller planerar att bli gravid.**

→ **Om du blir gravid eller misstänker att du kan vara gravid** under tiden du tar Ambrisentan Mylan, kontakta omedelbart läkare.

Om du är kvinna och kan bli gravid kommer läkaren att be dig göra ett graviditetstest innan du börjar ta Ambrisentan Mylan och regelbundet under tiden du tar detta läkemedel.

Amning

Det är inte känt om Ambrisentan Mylan går över i bröstmjolk.

→ **Amma inte under tiden du tar Ambrisentan Mylan.** Diskutera det här med din läkare.

Fertilitet

Om du är man och tar Ambrisentan Mylan kan det finnas en risk att detta läkemedel minskar antalet spermier. Tala med din läkare om du har några frågor gällande detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Ambrisentan Mylan kan ge biverkningar, som till exempel lågt blodtryck, yrsel, trötthet (se avsnitt 4) vilka kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Symtomen på din sjukdom kan också göra dig mindre lämpad att framföra fordon eller använda maskiner.

→ **Kör inte något fordon och använd inte maskiner om du inte känner dig bra.**

Ambrisentan Mylan innehåller laktos och allurarött AC aluminiumlack (E129)

Ambrisentan Mylan tabletter innehåller små mängder av en sockerart som kallas laktos. Om du inte tål vissa sockerarter:

→ **Kontakta din läkare** innan du tar detta läkemedel.

Ambrisentan Mylan tabletter innehåller ett färgämne som heter allurarött AC aluminiumlack (E129) vilket kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ambrisentan Mylan

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Ambrisentan Mylan du ska ta

Den vanliga dosen Ambrisentan Mylan är en 5 mg tablett en gång om dagen. Läkaren kan bestämma att öka dosen till 10 mg en gång om dagen.

Om du tar ciklosporin A, ta inte mer än en 5 mg tablett Ambrisentan Mylan en gång dagligen.

Hur du tar Ambrisentan Mylan

Det är bäst att ta tablett vid samma tidpunkt varje dag. Svälj tablett hel med ett glas vatten. Tablett ska inte delas, krossas eller tuggas. Du kan ta Ambrisentan Mylan med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Ambrisentan Mylan

Om du tar för många tabletter är risken större att du får biverkningar såsom huvudvärk, blodvallningar, yrsel, illamående eller lågt blodtryck vilket kan orsaka yrsel:

→ **Fråga läkare eller apotekspersonal om råd** om du tar fler tabletter än ordinerat.

Om du har glömt att ta Ambrisentan Mylan

Om du har glömt att ta en dos Ambrisentan Mylan, ta tablett så snart som möjligt, fortsatt sedan som tidigare.

→ **Ta inte en dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.**

Sluta inte att använda Ambrisentan Mylan utan att rådfråga läkare.

Ambrisentan Mylan, är en behandling som du måste fortsätta att ta för att kontrollera din PAH.

→ **Sluta inte ta Ambrisentan Mylan utan att du har kommit överens om det med din läkare.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tillstånd som du och din läkare måste vara uppmärksamma på:

Allergiska reaktioner

Detta är en vanlig biverkan som kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare. Du kan få utslag eller klåda och svullnad (vanligtvis i ansikte, läppar, tunga eller hals), vilket kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter.

Svullnad (ödem), speciellt av anklar och fötter

Detta är en mycket vanlig biverkan som kan förekomma **hos fler än 1 av 10** användare.

Hjärtsvikt

Detta beror på att hjärtat inte pumpar ut tillräckligt med blod vilket leder till andnöd, extrem trötthet och svullna anklar och ben. Det är en vanlig biverkan som kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare.

Anemi (minskat antal röda blodkroppar)

Detta är en blodsjukdom som kan leda till trötthet, svaghet, andnöd och allmän sjukdomskänsla. Ibland kräver detta en blodtransfusion. Det är en mycket vanlig biverkan som kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare.

Hypotension (lågt blodtryck)

Detta kan orsaka yrsel. Det är en vanlig biverkan som kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare.

→**Tala omedelbart om för läkare** om du får dessa biverkningar eller om de inträffar plötsligt efter att du har använt Ambrisentan Mylan

Det är viktigt att du tar regelbundna blodprover, för att kontrollera om du har anemi och att din lever fungerar som den ska. **Se till att du också har läst informationen i avsnitt 2** under ”Du behöver ta blodprov regelbundet” och ”Tecken på att din lever kanske inte fungerar som den ska”.

Andra biverkningar inkluderar

Mycket vanliga biverkningar:

- huvudvärk
- yrsel
- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag)
- förvärrad andnöd strax efter att behandlingen med Ambrisentan Mylan påbörjats
- rinnande eller täppt näsa, täppthet eller smärtor i bihålorna
- illamående
- diarré
- trötthet

I kombination med tadalafil (ett annat läkemedel mot PAH) förutom de ovanstående:

- blodvallningar (hudrodnad)
- kräkningar
- smärtor/obehag i bröstet.

Vanliga biverkningar:

- dimsyn eller andra synförändringar
- svimning
- onormala resultat på blodprov för leverfunktion
- rinnande näsa
- förstoppning
- magont
- bröstsmärta eller obehag
- blodvallningar (hudrodnad)
- kräkningar
- svaghetskänsla
- näsblod
- hudutslag

I kombination med tadalafil

Förutom de ovanstående, undantaget onormala leverfunktionsvärden:

- öronsusningar (*tinnitus*), endast om man tar kombinationsbehandlingen.

Mindre vanliga biverkningar:

- leverskada
- inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit).

I kombination med tadalafil

- plötslig hörselnedsättning.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ambrisentan Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Ambrisentan Mylan innehåller

Den aktiva substansen är ambrisentan.
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg eller 10 mg.

Övriga innehållsämnen är laktos, se avsnitt 2, ”Ambrisentan Mylan innehåller laktos”, mikrokristallin cellulosa (E460i), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat (E570), polyvinylalkohol delvis hydrolyserad, titandioxid (E171), makrogol/PEG, talk (E553b), allurarött AC aluminiumlack (E129), se avsnitt 2 ”Ambrisentan Mylan innehåller allurarött AC aluminiumlack (E129)” Indigokarmin (E132).

Ambrisentan Mylans utseende och förpackningsstorlekar

Ambrisentan Mylan 5 mg filmdragerad tablett (tablett) är en rosa, rund, bikonvex tablett med ”M”präglat på ena sidan och ”AN” på den andra sidan.

Ambrisentan Mylan 10 mg filmdragerad tablett (tablett) är en rosa, kapselformad tablett med ”M”präglat på ena sidan och ”AN1” på den andra sidan.

Ambrisentan Mylan finns som 5 mg och 10 mg filmdragerade tabletter i förpackningar med 30 tabletter och endosblisterförpackningar med 30x1 tabletter eller 60x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark 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

Frankrike

Mylan S.A.S
Tel: +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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Irland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf

Slovenská republika

Mylan AB

Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA Tel: +371 676 055 80

Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.