

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Viatris 5 mg filmdoboz  
Ambrisentan Viatris 10 mg filmdoboz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Ambrisentan Viatris 5 mg filmdoboz

5 mg ambriszentánt tartalmaz filmdobozként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

A tableta körülbelül 26 mg laktózt és körülbelül 10 mikrogramm Alluravörös AC alumínium laktot tartalmaz.

### Ambrisentan Viatris 10 mg filmdoboz

10 mg ambriszentánt tartalmaz filmdobozként.

#### *Ismert hatású segédanyagok*

A tableta körülbelül 52 mg laktózt és körülbelül 20 mikrogramm Alluravörös AC alumínium laktot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz

### Ambrisentan Viatris 5 mg filmdoboz

Rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború filmdoboz egyik oldalán mélynyomódásos „M”, másik oldalán mélynyomódásos „AN” jelzéssel ellátva; átmérője körülbelül 5,7 mm.

### Ambrisentan Viatris 10 mg filmdoboz

Rózsaszín, kapszula alakú, mindkét oldalán domború filmdoboz egyik oldalán mélynyomódásos „M”, másik oldalán mélynyomódásos „AN1” jelzéssel ellátva; hossza körülbelül 9,9 mm, szélessége körülbelül 4,8 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Ambrisentan Viatris a pulmonalis artériás hipertónia (PAH) terápiájára javallott a WHO besorolás szerinti II. és III. funkcionális osztályú (FO) felnőtt betegeknél, beleértve a kombinációs kezelés keretében történő alkalmazást is (lásd 5.1 pont). Hatékonyan bizonyult elsődleges (idiopathiás) PAH és kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakuló PAH esetén.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis artériás hipertónia PAH kezelésében jártas orvos kezdeményezheti.

## Adagolás

### *Ambriszentán monoterápia*

Az Ambrisentan Viatris-t szájon át kell bevenni, kezdetben naponta egyszer, 5 mg-os adagban, ami később a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően napi 10 mg-ra emelhető.

### *Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása*

Tadalafillal való kombináció alkalmazása esetén az Ambrisentan Viatris adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell emelni.

Az AMBITION vizsgálatban a betegek az első 8 héten át naponta 5 mg ambriszentánt kaptak, amelyet ezután a tolerálhatóságtól függően 10 mg-ra növeltek (lásd 5.1 pont). Amikor tadalafillal kombinálták, a betegek kezdetben napi 5 mg ambriszentánt és 20 mg tadalafilt kaptak. A tolerálhatóság függvényében a tadalafil adagját 4 hét után 40 mg-ra, míg az ambriszentán adagját 8 hét után 10 mg-ra emelték. A betegek több, mint 90%-ánál ez megvalósítható volt. Az adagok a tolerálhatóságtól függően csökkenthetők is.

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ambriszentán hirtelen leállítása nem jár a PAH rebound rosszabbodásával.

### *Az ambriszentán és a ciklosporin A kombinált alkalmazása*

Felnőtteknél ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagját napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni, és a beteget gondosan meg kell figyelni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

65 év feletti betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Károsodott veseműködésű betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) az ambriszentánnal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ebben a betegcsoportban a kezelést óvatosan kell kezdeni, és fokozott óvatosság szükséges, ha az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelik.

### *Májkárosodás*

Az ambriszentánt nem vizsgálták cirrhosisal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az ambriszentán főként glükuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a  $C_{max}$ - és AUC-értékeket). Ezért súlyos májkárosodásban szenvedőknél, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminoszferáz-értékek (magasabbra, mint a normálérték felső határának háromszorosa  $\{>3 \times ULN [Upper Limit of Normal]\}$ ), nem szabad az ambriszentán-kezelést elkezdeni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

## Gyermekek és serdülők

Az ambriszentán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd az 5.3 pontban a fiatal állatokra vonatkozó adatokat).

## Az alkalmazás módja

Az Ambrisentan Viatris-t szájon át kell alkalmazni. A tablettát ajánlott egészben lenyelni, és étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető. Az ajánlás szerint a tablettát nem szabad kettétörni, összetörni vagy szétrágni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás (cirrhosissal vagy anélkül) (lásd 4.2 pont).

Ha a hepatikus aminoszferázok (glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT/ASAT] és/vagy glutamát-piruvát-transzamináz [GPT/ALAT]) kiindulási értéke  $>3 \times$  ULN (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) másodlagos pulmonalis hypertóniával vagy anélkül (lásd 5.1 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ambriszentánt nem vizsgálták elegendő számú betegen ahhoz, hogy megállapítsák az előny/kockázat arányt a WHO funkcionális besorolása szerinti I. osztályba tartozó PAH betegeknél.

Az ambriszentán-monoterápia hatásossága még nem bizonyított a WHO funkcionális besorolása szerinti IV. osztályba tartozó PAH betegeknél. Ha a beteg klinikai állapota romlik, fontolóra kell venni az áttérést a betegség súlyos stádiumában javallt kezelésre (pl. epoprosztenolra).

#### Májfunkció

A PAH-val májműködési zavarok társulnak. Autoimmun hepatitisnek megfelelő eseteket, beleértve a fennálló autoimmun hepatitis esetleges fellángolását, májkárosodást és a kezeléssel potenciálisan összefüggő májenzimszint-emelkedéseket figyeltek meg ambriszentán alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért a hepatikus aminoszferázok (GPT/ALAT és GOT/ASAT) szintjét vizsgálni kell az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, és nem szabad a kezelést elkezdni, ha az GPT/ALAT és/vagy GOT/ASAT kiindulási értéke  $>3 \times$  ULN (lásd 4.3 pont).

A betegeknél rendszeresen figyelni kell a májkárosodásra utaló jeleket, valamint az GPT/ALAT- és GOT/ASAT-értékek havi rendszerességgű ellenőrzése javasolt. Ha tartósan megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős mértékű GPT/ALAT- és/vagy GOT/ASAT-emelkedés áll fenn, vagy ha az GPT/ALAT- és/vagy GOT/ASAT-emelkedéshez májkárosodás jelei vagy tünetei (pl. sárgaság) társulnak, az ambriszentán-kezelést le kell állítani.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem észlelhetők a májkárosodás vagy sárgaság klinikai tünetei, a májenzim-eltérések rendeződését követően mérlegelhető az ambriszentán-kezelés ismételt elkezdése. Ajánlott hepatológus tanácsát kérni.

#### Hemoglobin-koncentráció

A hemoglobin-koncentráció és a hematokrit-érték csökkenése összefüggésbe hozható az endotelin-receptor antagonisták (ERA-k), ezen belül az ambriszentán-kezeléssel. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében mutatták ki, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott. A hemoglobin-koncentráció kiindulási állapothoz képest megfigyelt átlagos csökkenése (0,9–1,2 g/dl) fennállt a pivotális fázis 3 klinikai vizsgálatok hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéseinek keretében zajló, maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során. A forgalomba hozatalt követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

Az ambriszentán-terápia elkezdése nem javasolt klinikailag jelentős anaemia esetén. Ajánlatos a hemoglobin- és/vagy a hematokrit-értékek mérése az ambriszentán-kezelés során, pl. az első és a harmadik hónap végén, majd azt követően rendszeres időközönként, a klinikai gyakorlatnak megfelelő gyakorisággal. Ha klinikailag jelentős hemoglobin- vagy hematokrit-csökkenés következik be, és egyéb okokat kizártak, fontolóra kell venni az adag csökkentését vagy a kezelés félbeszakítását. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megnőtt az anaemia előfordulási gyakorisága (15%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (7% az ambriszentán és 11% a tadalafil esetében).

### Folyadékretenció

Perifériás oedemát észleltek ERA-kal, köztük ambriszentánnal kapcsolatban. Az ambriszentánnal végzett klinikai vizsgálatokban a perifériás oedema legtöbb esetben enyhe vagy közepesen súlyos volt, azonban előfordulása gyakoribb lehet és súlyosabb a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében. Perifériás oedemát rövid időtartamú klinikai vizsgálatokban gyakrabban jelentettek 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont).

Forgalomba hozatal utáni bejelentések érkeztek az ambriszentán-kezelés megkezdése után heteken belül kialakuló folyadékretencióról, ami néhány esetben diuretikus kezelést vagy hospitalizációt igényelt a folyadékháztartás rendezése érdekében, vagy dekompenzált szívelégtelenség miatt. Ha a beteg szervezetében már eleve túl sok a folyadék, ezt még az ambriszentán-terápia megkezdése előtt, a klinikai állapotnak megfelelően kezelni kell.

Ha súlygyarapodással járó vagy anélküli, klinikailag jelentős folyadékretenció alakul ki, az ok, például az ambriszentán vagy a meglévő szívelégtelenség, valamint a specifikus terápia vagy az ambriszentán-kezelés leállítása esetleges szükségességének megállapítása érdekében további vizsgálatokat kell végezni. Az ambriszentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megemelkedett a perifériás oedema előfordulási gyakorisága (45%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambriszentánt és a tadalafilt monoterápiában adták (38% az ambriszentán és 28% a tadalafil esetében). A perifériás oedema előfordulása a kezelés megkezdésének első hónapjában volt a legmagasabb.

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknél tilos Ambrisentan Viatris-kezelést kezdeni, kivéve, ha a kezelés előtt végzett terhességi teszt eredménye negatív, és megbízható fogamzásgátlást alkalmaznak. Ha bármilyen kétség merül fel azzal kapcsolatban, hogy az adott betegnek milyen fogamzásgátlás javasolható, ajánlatos egy nőgyógyász véleményét kikérni. Az ambriszentán-kezelés alatt ajánlatos havonta elvégezni a terhességi tesztet (lásd 4.3 és 4.6 pont).

### Pulmonalis veno-occlusiv betegség

Vazodilatátor gyógyszerek, pl. ERA-k alkalmazása kapcsán pulmonalis oedemáról számoltak be, amikor ezeket a szereket pulmonalis veno-occlusiv betegségben szenvedő betegeknél alkalmazták. Következésképpen, ha a PAH-ban szenvedő betegeknél az ambriszentán-kezelés során akut pulmonalis oedema alakul ki, gondolni kell a pulmonalis veno-occlusiv betegség lehetőségére.

### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.5 és 5.2 pont).

### Segédanyagok

#### *Laktóz*

Az Ambrisentan Viatris laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### *Alluravörös AC alumínium lakk*

Az Ambrisentan Viatriis egy azo-színezőanyagot, Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

#### *Nátrium*

Az Ambrisentan Viatriis tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

*In vitro* és *in vivo* nem-klinikai vizsgálatokban az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem indukálja az I. vagy II. típusú gyógyszer-metabolizáló enzimeket, ami arra utal, hogy kevés a lehetősége annak, hogy az ambriszentán megváltoztassa az ezeken az utakon metabolizálódó gyógyszerek profilját.

Egészséges önkénteseken vizsgálták az ambriszentán CYP3A4-induktor potenciálját, és azt találták, hogy az ambriszentánnak nincs induktor hatása a CYP3A4 izoenzimre.

#### Ciklosporin A

Az ambriszentán és a ciklosporin A dinamikus egyensúlyi állapotban történő együttadása esetében egészséges önkéntesekben kétszeresére nőtt az ambriszentán expozíciója. Ennek az lehet az oka, hogy a ciklosporin A gátolja az ambriszentán farmakokinetikájában résztvevő transzportereket és metabolizáló enzimeket. Ezért ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambriszentán adagja nem lehet több naponta egyszer 5 mg-nál (lásd 4.2 pont). A többszöri ambriszentán adagoknak nem volt hatásuk a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

#### Rifampicin

Rifampicin (amely az OATP [szerves anion transzporter polipeptid] inhibitora, a CYP3A és a 2C19 erős induktora, a P-gp és az uridin-difoszfó-glukuronozil-transzferázok [UGT-k] induktora) egyidejű alkalmazása az ambriszentán expozíció átmeneti (kb. kétszeres) emelkedését okozta egészséges önkénteseknél, a kezdő adagokat követően. Azonban a 8. napra a rifampicin steady state alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán kezelés alatt álló betegeket a rifampicin kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Foszfodiészteráz-inhibitorok

Egészséges önkénteseknél az ambriszentán együttadása foszfodiészteráz-inhibitorral, akár szildenafilfillal vagy tadalafillal (mindkettő a CYP3A4 szubsztátja) nem változtatta meg jelentősen sem a foszfodiészteráz-inhibitor, sem az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

#### Egyéb célzott PAH-kezelések

A PAH kezelésére szolgáló egyéb szerekkel (pl. prosztanoidokkal és szolubilis guanil-cikláz stimulátorokkal) történő együttadásakor az ambriszentán hatásosságát és biztonságosságát célzottan nem vizsgálták a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Az ismert biotranszformációs adatok alapján a szolubilis guanil-cikláz stimulátorokkal, illetve a prosztanoidokkal nem várhatóak specifikus gyógyszerkölsönhatások (lásd 5.2 pont). Azonban ezekkel a hatóanyagokkal nem végeztek specifikus gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat. Együttes alkalmazásukkor ezért óvatosság szükséges.

### Orális fogamzásgátlók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban naponta egyszer adagolt 10 mg ambriszentán nem volt jelentős hatással egy kombinált orális fogamzásgátló etinilösztadiol és noretiszteron komponensének farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont). Ezen farmakokinetikai vizsgálat alapján nem várható, hogy az ambriszentán jelentősen befolyásolja az ösztrogén- vagy progesztogén alapú fogamzásgátlók hatását.

### Warfarin

Az ambriszentán nem befolyásolta a warfarin steady state farmakokinetikáját és antikoaguláns aktivitását egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (lásd 5.2 pont). A warfarinnak sem volt klinikailag jelentős hatása az ambriszentán farmakokinetikájára. Emellett betegeknél az ambriszentán összességében nem befolyásolta sem a warfarin típusú antikoagulánsok heti dózisát, sem a protrombin időt (PT) vagy a nemzetközi normalizált hányadost (INR).

### Ketokonazol

A ketokonazol (a CYP3A4 erős inhibitora) dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolása nem eredményezte az ambriszentán expozíció klinikailag jelentős emelkedését (lásd 5.2 pont).

### Az ambriszentán hatása a xenobiotikus transzporterekre

*In vitro*, klinikailag releváns koncentrációkban az ambriszentán nem fejt ki gátló hatást a humán transzporterekre, beleértve a P-glikoproteint (Pgp), az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP), a multi-drug rezisztencia protein 2-t (MRP2), az epesó („bile salt”) exporter pumpát (BSEP), a szerves anion transzportáló polipeptideket (OATP1B1 és OATP1B3), valamint a nátriumfüggő taurokolát kotranszporter polipeptidet (NTCP).

Az ambriszentán a Pgp által mediált kiáramlás szubsztrátja.

Patkány hepatocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok is azt igazolták, hogy az ambriszentán nem indukálta a Pgp-, a BSEP-, vagy az MRP2 protein expressziót.

Egészséges önkéntesekben az ambriszentán steady state alkalmazása nem volt klinikailag jelentős hatással az egyetlen dózisban alkalmazott Pgp-szubsztrát digoxin farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Nem indítható ambriszentán-kezelés fogamzóképes nőknél, csak abban az esetben, ha a kezelés kezdete előtt végzett terhességi teszt negatív eredményt adott és megbízható fogamzásgátló módszer kerül alkalmazásra. Az ambriszentán-kezelés során havonta terhességi teszt ajánlott.

### Terhesség

Az ambriszentán a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Állatkísérletekben az ambriszentán teratogénnek bizonyult. Humán tapasztalatok nem állnak rendelkezésre.

Az ambriszentán-kezelésben részesülő nőket tájékoztatni kell a magzati károsodás kockázatáról, és ha a terhesség mégis bekövetkezne, alternatív terápiára kell áttérni (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont).

## Szoptatás

Nem ismert, hogy az ambriszentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az ambriszentán anyatejbe történő kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. Ezért az ambriszentánt szedő betegek esetében a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

## Férfi fertilitás

Hím állatokban az ERA-k, köztük az ambriszentán tartós adagolása testicularis tubularis atrophia kialakulásával járt (lásd 5.3 pont). Bár az ARIES-E vizsgálatban nem találtak egyértelmű bizonyítékot a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíció spermiumszámra gyakorolt káros hatásáról, az ambriszentán krónikus alkalmazását összefüggésbe hozták a spermatogenezis markereinek változásaival. Megfigyelték a plazma inhibin-B-koncentráció csökkenését és a plazma FSH-koncentráció emelkedését. A hatóanyag férfi fertilitásra gyakorolt hatása nem ismeretes, de a spermatogenezis károsodása nem zárható ki. Klinikai vizsgálatokban az ambriszentán tartós adagolásával kapcsolatosan nem változott a plazma tesztoszteronszintje.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ambriszentán kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegnek helyzetmegítélést, motoros és kognitív képességeket igénylő feladatok megoldására irányuló képességének megítélése esetén figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és az ambriszentán mellékhatás profilját (pl. vérnyomáscsökkenés, szédülés, asthenia, fáradtság) (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét a gépjárművezetés, illetve a gépek kezelésének megkezdése előtt fel kell hívni arra, hogy milyen befolyást gyakorolhat rájuk az ambriszentán.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Az ambriszentánnal kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások közé a perifériás ödéma (37%) és a fejfájás (28%) tartozott. Nagyobb adag (10 mg) esetén magasabb volt ezen mellékhatások incidenciája és a perifériás oedema rövid időtartamú vizsgálatokban 65 évesnél idősebb betegeknel tendenciózusan súlyosabb volt (lásd 4.4 pont).

Az ambriszentán alkalmazásához kapcsolódó súlyos mellékhatások közé tartozik az anaemia (csökkent hemoglobin koncentráció, csökkent hematokritérték) és a hepatotoxicitás.

Az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k) – ideértve az ambriszentánt is – történő kezeléshez a hemoglobinkoncentráció és a hematokritérték csökkenése (10%) társult. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében figyelték meg, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott (lásd 4.4 pont).

Az ambriszentán-kezelés során májenzimszint-emelkedéseket (2%), májkárosodást és autoimmun hepatitiszt (beleértve a fennálló autoimmun hepatitis fellángolását) figyeltek meg (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A dóziszfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategória az ambriszentán magasabb adagjára vonatkozik. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

| Szervrendszeri kategória                                        | Gyakoriság     | Mellékhatás(ok)                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Nagyon gyakori | anaemia (csökkent hemoglobinkoncentráció, csökkent hematokritérték) <sup>1</sup>                                           |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            | Gyakori        | túlérzékenységi reakciók (pl. angiooedema, bőrküítés, pruritus)                                                            |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Nagyon gyakori | fejfájás (beleértve a sinus eredetű fejfájást, migrént) <sup>2</sup> , szédülés                                            |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Gyakori        | homályos látás, látáskárosodás                                                                                             |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei      | Gyakori        | tinnitus <sup>3</sup>                                                                                                      |
|                                                                 | Nem gyakori    | hirtelen hallásvesztés <sup>3</sup>                                                                                        |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | Nagyon gyakori | palpitatio                                                                                                                 |
|                                                                 | Gyakori        | szívelégtelenség <sup>4</sup>                                                                                              |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Nagyon gyakori | bőrpír <sup>5</sup>                                                                                                        |
|                                                                 | Gyakori        | hypotensio, ájulás                                                                                                         |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | dyspnoe <sup>6</sup> , felső légúti (pl. nasalis, sinus) nyálkahártya-duzzanat <sup>7</sup> , nasopharyngitis <sup>7</sup> |
|                                                                 | Gyakori        | orrvérzés, rhinitis <sup>7</sup> , sinusitis <sup>7</sup>                                                                  |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Nagyon gyakori | émelygés, hasmenés, hányás <sup>5</sup>                                                                                    |
|                                                                 | Gyakori        | hasi fájdalom, székrekedés                                                                                                 |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          | Gyakori        | emelkedett hepaticus transzaminázszintek                                                                                   |
|                                                                 | Nem gyakori    | májkárosodás (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis (lásd 4.4 pont)                                                          |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Gyakori        | bőrküítés <sup>8</sup>                                                                                                     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók        | Nagyon gyakori | perifériás oedema, folyadékretenció, mellkasi fájdalom/diszkomfortérzés <sup>5</sup> , fáradtság                           |
|                                                                 | Gyakori        | asthenia                                                                                                                   |

<sup>1</sup> Lásd a „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” részt.

<sup>2</sup> A fejfájás gyakorisága nagyobb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén.

<sup>3</sup> Az eseteket ambriszentán és tadalafil kombinációval végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatok során figyelték meg.

<sup>4</sup> A jelentett szívelégtelenség esetek többségéhez folyadékretenció is társult.

<sup>5</sup> Ezeket a gyakoriságokat az ambriszentán plusz tadalafil kombinációval végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatok során figyelték meg. Ambriszentán-monoterápia során alacsonyabb incidenciát figyeltek meg.

<sup>6</sup> Tisztázatlan etiológiájú, romló dyspnoe eseteket jelentettek röviddel az ambriszentán-kezelés megkezdését követően.

- <sup>7</sup> Az orrdugulás előfordulási gyakorisága dózisfüggőnek bizonyult az ambriszentán-kezelés során.
- <sup>8</sup> A bőrkiütés magában foglalja az erythemás bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést, valamint a papulás és a viszkető bőrkiütést is.

### Válogatott mellékhatások ismertetése

#### *Csökkent hemoglobinszint*

A forgalomba hozatalt követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.4 pont). A csökkent hemoglobinszint (anaemia) előfordulási gyakorisága magasabb volt 10 mg ambriszentán alkalmazása esetén. A 12 hetes, placebo-kontrollos, fázis 3 klinikai vizsgálatokban az ambriszentán csoportba tartozó betegeknek csökkent az átlagos hemoglobin-koncentráció, amit már a kezelés 4. hetében kimutattak (0,83 g/dl-es csökkenés); a következő 8 hét során a kiindulási értéktől való átlagos eltérések stabilizálódása volt látható. Az ambriszentánnal kezelt csoportjából összesen 17 betegnél (6,5%) észlelték a hemoglobinszint kiindulási értékhez viszonyított  $\geq 15\%$ -os, a normálérték alsó határa alá eső csökkenését.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Egészséges önkéntesnél 50 és 100 mg-os egyszeri adagok (a legnagyobb ajánlott adag 5–10-szerese) alkalmazása kapcsán fejfájás, kipirulás, szédülés, hányinger és orrdugulás jelentkezett.

Hatásmechanizmusa révén az ambriszentán túlادagolása potenciálisan hypotoniához vezethet (lásd 5.3 pont). Kifejezett hypotonia esetén tényleges cardiovascularis szupportív kezelés válhat szükségessé. Specifikus antidotum nem áll rendelkezésre.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antihipertenzívumok, egyéb antihipertenzívumok, ATC kód: C02KX02

#### Hatásmechanizmus

Az ambriszentán orálisan aktív, a propánsav osztályba tartozó, endotelin A (ET<sub>A</sub>) receptor-szelektív ERA. Az endotelin jelentős szerepet játszik a PAH patofiziológiájában.

Az ambriszentán ET<sub>A</sub>-antagonista (megközelítőleg 4000-szer szelektívebb az ET<sub>A</sub>-ra, mint az ET<sub>B</sub>-re). Az ambriszentán blokkolja az ET<sub>A</sub> receptor altípust, ami főként a vascularis simaizomsejteken és a cardialis myocytákon található. Ez kivédi az endotelin által mediált second messenger rendszer aktivációját, amely a vasoconstrictio kiváltásáért és a simaizomsejtek proliferációjáért felelős. Az ambriszentánnak az ET<sub>B</sub> receptorhoz viszonyított ET<sub>A</sub> szelektivitása várhatóan azt eredményezi, hogy érintetlenül marad az ET<sub>B</sub> receptor által mediált vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid és prosztaciklin termelődés.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos, fázis 3 pivotális klinikai vizsgálatot végeztek (ARIES-1 és -2). Az ARIES-1 vizsgálatba 201 beteget vontak be, és az 5 mg-os és a 10 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. Az ARIES-2 vizsgálatba 192 beteget vontak be, és

az 2,5 mg-os és a 5 mg-os ambriszentánt hasonlították össze a placebóval. A betegek az ambriszentánt mindkét vizsgálatban olyan szupportív/háttér kezelés mellett kapták, amelyben a következő gyógyszerek kombinációja szerepelhetett: digoxin, antikoagulánsok, diuretikumok, oxigén és vazodilatátorok (kalcium-csatorna blokkolók, ACE gátlók). A vizsgálatba bevont betegek IPA-ban vagy kötőszöveti betegséggel társult PAH-ban (PAH-CTD-ben) szenvedtek. A betegek többsége a WHO funkcionális besorolása szerinti II. (38,4%) illetve III. osztály (55,0%) tüneteit mutatta. Azokat a betegeket, akiknek korábban meglévő májbetegségük volt (cirrhosis vagy klinikailag jelentős mértékben emelkedett aminoszénázok), valamint a célzott PAH-terápiát (pl. prosztanoidokat) kapó betegeket kizárták a vizsgálatból. A hemodinamikai jellemzőket ezekben a vizsgálatokban nem értékelték.

A fázis 3 vizsgálatokra meghatározott elsődleges végpont a fizikai terhelhetőség javulása volt, amit a 6 perces járási távolság (6 Minute Walk Distance, 6MWD) kiindulási értékhez viszonyított változásával mértek a 12. héten. Az ambriszentán-kezelés mindkét vizsgálatban, valamennyi ambriszentán adag esetén, a 6MWD szignifikáns javulását eredményezte.

Az ARIES-1 és ARIES-2 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 5 mg-mal kezelt csoportban 30,6 m (95%-os CI: 2,9–58,3;  $p = 0,008$ ), illetve 59,4 m (95%-os CI: 29,6–89,3;  $p < 0,001$ ) volt. Az ARIES-1 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebo-korrigált javulása az 10 mg-mal kezelt csoportban 51,4 m (95%-os CI: 26,6–76,2;  $p < 0,001$ ) volt.

A fázis 3 (ARIES-C) vizsgálatra vonatkozóan előre meghatározott szempontok szerinti kombinált elemzést végeztek. A placebo-korrigált átlagos 6MWD javulás az 5 mg-os csoportban 44,6 m (95%-os CI: 24,3–64,9 m;  $p < 0,001$ ), a 10 mg-os csoportban 52,5 m (95%-os CI: 28,8–76,2 m;  $p < 0,001$ ) volt.

Az ARIES-2 vizsgálatban az ambriszentán (a kombinált dózisú csoportban) a placebohoz képest szignifikánsan megnyújtotta a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt ( $p < 0,001$ ), a relatív kockázat 80%-kal csökkent (95%-os CI: 47% – 92%). A következőkre terjedt ki a vizsgálat: halálozás, tüdő-transzplantáció, PAH miatti hospitalizáció, pitvari septostomia, egyéb PAH gyógyszerek adása és a korai kimaradás kritériumai. A kombinált dózisú csoportban az SF-36 Health Survey fizikális funkció skálájában statisztikailag szignifikáns emelkedést tapasztaltak ( $3,41 \pm 6,96$ ), a placebohoz képest ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Az ambriszentán-kezelés eredményeképpen a Borg Dyspnoea Index (BDI) statisztikailag szignifikáns mértékben javult a 12. hétre (placebóval korrigált BDI-nél  $-1,1$  [95%-os CI:  $-1,8 - -0,4$ ;  $p = 0,019$ ; kombinált dózisú csoport]).

#### Hosszútávú adatok

Az ARIES-1 és -2 vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszútávú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatba, az ARIES-E-be történő beválasztásra ( $n = 383$ ). Az összesített átlagos expozíció  $145 \pm 80$  hét, míg a maximális expozíció kb. 295 hét volt. E vizsgálat fő elsődleges végpontjai a hosszú időtartamú ambriszentán-expozíciójához társuló mellékhatások incidenciája és súlyossága (beleértve a szérumban májfunkciós vizsgálati eredményeket is) voltak. A hosszú időtartamú ambriszentán-expozícióhoz társuló, megfigyelt mellékhatások általában megegyeztek a 12 hetes placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyelttel.

Az ambriszentánt kapó betegek (kombinált ambriszentán dózis csoport) túlélésének megfigyelt valószínűsége az 1. évnél 93%, a 2. évnél 85%, míg a 3. évnél 79% volt.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban (AMB222) 36, ambriszentánnal kezelt betegen azt vizsgálták, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő emelkedett szérumban aminoszénáz-koncentrációk olyan betegeknél, akiknél korábban félbeszakítottak egy másik ERA-kezelést kóros aminoszénáz-értékek miatt. Az átlagosan 53 hetes ambriszentán-kezelés alatt a vizsgálatba bevont betegek közül senkinél sem mértek bizonyítottan  $>3 \times$  ULN szérumban GPT/ALAT aktivitást, ami a kezelés végleges megszakítását vonná maga után. A betegek 50%-ánál emelték ezen időszakban az ambriszentán dózisát 5 mg-ról 10 mg-ra.

Valamennyi fázis 2 és 3 vizsgálatban (beleértve a vizsgálatok nyílt kiterjesztését is) a 79,5 hetes átlagos expozíciós idő alatt a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ( $>3 \times$  ULN)

szérum aminosztransferáz eltérések kumulatív incidenciája 17 volt a 483 vizsgálati személynél. Ez 100 ambriszentán expozíciós betegévenként 2,3 esemény gyakoriságot jelent. Az ARIES E nyílt elrendezésű, hosszútávú, kiterjesztéses vizsgálatban a normálérték felső határát több, mint háromszoros mértékben meghaladó szérum aminosztransferáz-szint emelkedés kialakulásának 2 éves kockázata az ambriszentánnal kezelt betegeknél 3,9% volt.

#### Egyéb klinikai információ

Egy II fázisú vizsgálatban (AMB220) a PAH-ban szenvedő betegeknél (n = 29) 12 hetes kezelés után a hemodinamikai paraméterek javulása volt megfigyelhető. Az ambriszentán-kezelés eredményeként az átlagos szív-index növekedett, az átlagos pulmonális artériás nyomás csökkent, és az átlagos pulmonális vascularis rezisztencia csökkent.

Az ambriszentán kezelés során a szisztolés és a diasztolés vérnyomásérték csökkenését jelentették. Tizenkét hetes időtartamú placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a kiindulási állapottól a kezelés végéig a szisztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése 3 Hgmm, a diasztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése pedig 4,2 Hgmm volt. A hosszútávú, nyílt elrendezésű ARIES-E vizsgálatban a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek átlagos csökkenése a maximum 4 évig tartó ambriszentán-kezelés során megmaradt.

Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatban nem tapasztaltak klinikai jelentőséggel bíró változásokat az ambriszentán vagy a szildenafil farmakokinetikájában, és a kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az ARIES-E vizsgálatban az ambriszentánt és szildenafilft egyidejűleg kapó betegek száma 22 (5,7%), az AMB222 vizsgálatban pedig 17 (47%) volt. Nem állapítottak meg további biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

#### A tadalafillal való kombináció klinikai hatásossága

Egy multicentrikus, kettős-vak, aktív komparátoros, eseményalapú, III fázisú eredményességi vizsgálatot (AMB112565/AMBITION) végeztek az ambriszentán és a tadalafil kezdetektől való kombinációjának, illetve mind az ambriszentán és a tadalafil monoterápiában való alkalmazásának összehasonlító értékelésére 500, korábban kezelésben még nem részesült PAH beteg részvételével, akiket 2:1:1 arányban randomizáltak a kezelési csoportok megadott sorrendjében. Egyetlen betegnek sem adtak csak placebót. A primer analízist a kombinációs csoport és a monoterápiás csoportok összesítése között végezték el. Szupportív összehasonlító elemzést szintén végeztek a kombinációs kezelést kapó csoport, illetve az egyes monoterápiás csoportok között. A jelentős mértékű anaemiában, folyadékretenciában vagy ritka retinabetegségeiben szenvedőket a vizsgálati kritériumoknak megfelelően kizárták. Szintén kizárásra kerültek a kiindulási időpontban a normálérték felső határánál kétszer magasabb GPT/ALAT- és GOT/ASAT-szinttel rendelkező betegek.

A kiindulási időpontban a betegek 96%-a korábban semmilyen PAH-specifikus kezelést sem kapott, és a diagnózistól a vizsgálatba való belépésig terjedő medián időtartam 22 nap volt. A betegek a kezelést 5 mg ambriszentánnal és 20 mg tadalafillal kezdték, majd a 4. héten a tadalafil adagját 40 mg-ra, és a 8. héten az ambriszentán adagját 10 mg-ra emelték, amennyiben nem jelentkeztek tolerálhatósági problémák. A kombinált kezelés kettős-vak medián időtartama több, mint 1,5 év volt.

Az elsődleges végpont az az időpont volt, amikor először jelentkezett klinikai sikertelenséget jelző esemény, amelynek meghatározása az alábbi:

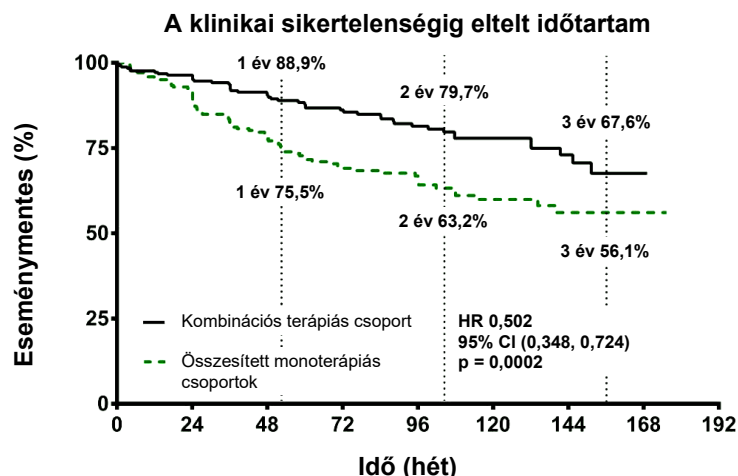
- halál, vagy
- a romló PAH miatti hospitalizáció,
- a betegség progressziója,
- hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz.

Az összes beteg átlagéletkora 54 év volt (SD 15; tartomány: 18–75 év). A WHO FO a kiindulási időpontban II (31%), illetve III (69%) volt. A vizsgálati populációban a leggyakoribb etiológia (56%) az idiopathiás vagy örökletes PAH volt, amelyet a kötőszöveti rendellenességek miatti PAH (37%), a gyógyszerek, illetve toxinok miatti PAH (3%), a korrigált, egyszerű, veleszületett szívbetegség (2%) és a HIV miatti PAH (2%) követett. A WHO II. illetve III. FO-ba tartozó betegeknél a 6MWD kiindulási átlagértéke 353 méter volt.

### A terápiás eredményeket értékelő végpontok

A kombinációs kezelés a végső értékelő kontrollvizsgálatig az összesített monoterápiás csoporthoz viszonyítva az összetett klinikai sikertelenséget értékelő végpont 50%-os kockázatcsökkenését eredményezte (relatív hazard [HR] 0,502; 95% CI: 0,348–0,724;  $p = 0,0002$ ) [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatását a hospitalizációk kombinációs terápia alatti 63%-os csökkenése határozta meg, amely korán alakult ki, és azt követően fennmaradt. A kombinációs terápia elsődleges végpontban mutatott hatásossága konzisztens volt az egyes monoterápiákkal való összehasonlítás, továbbá az életkori, etnikai, földrajzi és etiológiai alcsoportok (iPAH/hPAH és PAH-CTD) esetében is. A hatás mind a II, mind a III. FO-ba sorolt betegek esetében szignifikáns volt.

1. ábra



A fokozott kockázatú betegek száma:

|                                     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| Kombináció:                         | 253 | 229 | 186 | 145 | 106 | 71 | 36 | 4 |
| Összesített monoterápiás csoportok: | 247 | 209 | 155 | 108 | 77  | 49 | 25 | 5 |

1. táblázat

|                                                                                     | Ambriszentán +<br>Tadalafil<br>(n = 253) | Monoterápiák,<br>összesített<br>(n = 247) | Ambriszentán<br>monoterápia<br>(n = 126) | Tadalafil<br>monoterápia<br>(n = 121) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Az első klinikai sikertelenséget jelző eseményig (megítélt) eltelt időtartam</b> |                                          |                                           |                                          |                                       |
| Klinikai sikertelenség,<br>szám (%)                                                 | 46 (18)                                  | 77 (31)                                   | 43 (34)                                  | 34 (28)                               |
| Relatív hazard (95%-<br>os CI)                                                      |                                          | 0,502<br>(0,348, 0,724)                   | 0,477<br>(0,314, 0,723)                  | 0,528<br>(0,338, 0,827)               |
| p-érték, Lograng próba                                                              |                                          | 0,0002                                    | 0,0004                                   | 0,0045                                |
| <b>Az első klinikai sikertelenséget jelző esemény összetevője (megítélt)</b>        |                                          |                                           |                                          |                                       |
| Halálozás (össz)                                                                    | 9 (4%)                                   | 8 (3%)                                    | 2 (2)                                    | 6 (5)                                 |
| Súlyosbodó PAH miatti<br>hospitalizáció                                             | 10 (4%)                                  | 30 (12%)                                  | 18 (14)                                  | 12 (10)                               |
| A betegség<br>progressziója                                                         | 10 (4%)                                  | 16 (6%)                                   | 12 (10)                                  | 4 (3)                                 |
| Hosszú távon nem<br>kielégítő klinikai válasz                                       | 17 (7%)                                  | 23 (9%)                                   | 11 (9)                                   | 12 (10)                               |

|                                                                                | <b>Ambriszentán +<br/>Tadalafil<br/>(n = 253)</b> | <b>Monoterápiák,<br/>összesített<br/>(n = 247)</b> | <b>Ambriszentán<br/>monoterápia<br/>(n = 126)</b> | <b>Tadalafil<br/>monoterápia<br/>(n = 121)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Súlyosbodó PAH miatti első hospitalizációig eltelt időtartam (megítélt)</b> |                                                   |                                                    |                                                   |                                                |
| Első hospitalizáció,<br>szám (%)                                               | 19 (8%)                                           | 44 (18%)                                           | 27 (21%)                                          | 17 (14%)                                       |
| Relatív hazard (95%-<br>os CI)                                                 |                                                   | 0,372                                              | 0,323                                             | 0,442                                          |
| p-érték, Lograng próba                                                         |                                                   | 0,0002                                             | <0,0001                                           | 0,0124                                         |

#### *Másodlagos végpontok*

A vizsgált másodlagos végpontok:

2. táblázat

| Másodlagos végpontok<br>(változások a kiindulási<br>időponttól a 24. hétig) | <b>Ambriszentán +<br/>Tadalafil</b> | <b>Monoterápiák,<br/>összesített</b> | Különbség és<br>konfidencia<br>intervallum       | p-érték    |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|
| NT-proBNP (%-<br>os csökkenés)                                              | -67,2                               | -50,4                                | % különbség<br>-33,8;<br>95% CI: -44,8,<br>-20,7 | p < 0,0001 |
| A 24. héten kielégítő<br>klinikai választ elérő<br>betegek %-os aránya      | 39                                  | 29                                   | Esélyhányados<br>1,56;<br>95% CI: 1,05,<br>2,32  | p = 0,026  |
| 6MWD (méter, medián<br>változás)                                            | 49,0                                | 23,8                                 | 22,75 m;<br>95% CI: 12,00,<br>33,50              | p < 0,0001 |

#### Idiopathiás tüdőfibrosis

492, idiopathiás tüdőfibrosisos (IPF-ben) beteggel (ambriszentán-csoport: N = 329; placebo-csoport: n = 163) egy vizsgálatot (ARTEMIS-IPF vizsgálat) végeztek, amelyben a betegek 11%-a szenvedett másodlagos pulmonalis hypertóniában (WHO 3. csoport), azonban azt idő előtt leállították, amikor megállapították, hogy nem teljesíthető az elsődleges hatásossági végpont. Kilencven esetben (27%) az IPF progresszióját (benne légzőszervi okokból történt hospitalizációkkal) vagy halálozást figyeltek meg az ambriszentán-csoportban, szemben a placebo-csoportban észlelt 28 eseménnyel (17%). Ezért az ambriszentán alkalmazása másodlagos pulmonalis hypertóniával társult vagy azzal nem társult IPF-ben szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség pulmonalis artériás hypertonia kezelése esetén az 1 évesnél fiatalabb gyermekpopuláció alcsoport esetében eltekint az ambriszentánt tartalmazó referencia gyógyszerkészítménnyel végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtására vonatkozó kötelezettségtől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Emberben az ambriszentán gyorsan felszívódik. Orális adagolás esetén az ambriszentán maximális plazmakoncentrációját ( $C_{\max}$ ) általában jellemzően a bevétel utáni kb. 1,5 órával éri el, mind éhgyomorra, mind táplálékbevitelt követően. A  $C_{\max}$  és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) dózisarányosan növekszik a terápiás dózistartományban. Az egyensúlyi állapot (steady state) általában 4 napos ismételt adagolást követően alakul ki.

Egy vizsgálatban, amelyben a táplálék hatását elemezték, egészséges önkénteseknek éhezést, illetve magas zsírtartalmú étkezést követően ambriszentánt adagolva azt tapasztalták, hogy a  $C_{\max}$  12%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A csúcskoncentráció csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért az ambriszentán étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

### Eloszlás

Az ambriszentán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az ambriszentán *in vitro* plazmafehérje kötődése átlagosan 98,8%-os volt, és 0,2–20 mikrogramm/ml tartományban független volt a koncentrációtól.

Az ambriszentán elsősorban (96,5%-ban) az albuminhoz kötődik és csak kisebb mértékben az  $\alpha_1$ -glikoproteinsavhoz.

Az ambriszentán kismértékben jut be a vörösvértestekbe: az átlagos vér/plazma hányados férfiakban 0,57, míg nőkben 0,61.

### Biotranszformáció

Az ambriszentán nem-szulfonamid (propánsav) típusú ERA.

Az ambriszentán glükuronidáció útján számos UGT izoenzim (UGT1A9S, UGT2B7S és UGT1A3S) révén ambriszentán-glükuroniddá alakul (13%). Az ambriszentán oxidatív metabolizáción is átesik, főként a CYP3A4, kisebb mértékben a CYP3A5 és CYP2C19 enzimek közreműködésével, aminek során 4-hidroximetil-ambriszentán képződik (21%), amely további glükuronidáció révén 4-hidroximetil-ambriszentán-glükuroniddá alakul (5%). A 4-hidroximetil-ambriszentán kötődési affinitása a humán endotelin receptorhoz 65-ször kisebb, mint az ambriszentáné. Ezért a plazmában kimutatott koncentrációkban (kb. 4% az ambriszentán anyavegyülethez viszonyítva) nem várható, hogy a 4-hidroximetil-ambriszentán hozzájáruljon az ambriszentán farmakológiai aktivitásához.

*In vitro* adatok azt jelzik, hogy az ambriszentán 300  $\mu$ M-nál 50% alatti arányban gátolta az UGT1A1-t, az UGT1A6-t, az UGT1A9-t és az UGT2B7-t (legfeljebb 30%-ig), valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimeket (legfeljebb 25%-ig). *In vitro*, klinikailag releváns koncentrációban az ambriszentánnak nincs gátló hatása a humán transzporterekre, beleértve a Pgp-t, BCRP-t, MRP2-t, BSEP-et, OATP1B1-et, OATP1B3-at és NTCP-t. Ezen felül az ambriszentán nem indukálja patkány hepatocitákban az MRP2, a Pgp, illetve a BSEP protein expressziót. Mindent egybevéve az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az ambriszentán klinikailag releváns koncentrációkban (plazma  $C_{\max}$  legfeljebb 3,2  $\mu$ M) várhatóan nem gyakorol hatást az UGT1A1-re, UGT1A6-ra, UGT1A9-re, az UGT2B7-re, valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimekre, illetve a BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 és NTCP által közvetített transzportra.

Az ambriszentán hatását – dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 10 mg dózisban) – az egyszeri dózisz (25 mg) warfarin farmakokinetikájára, valamint a protrombin idővel (PT), illetve a nemzetközi normalizált hányadossal (INR) jellemzett farmakodinámiájára 20 egészséges önkéntesen vizsgálták. Az ambriszentánnak nem volt klinikailag releváns hatása sem a warfarin

farmakokinetikájára, sem farmakodinámiájára. Hasonlóképpen, a warfarinnal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

19 egészséges önkéntesen vizsgálták a 7 napos szildenafil adagolás (naponta háromszor 20 mg) hatását egyetlen ambriszentán adag farmakokinetikájára, valamint a 7 napos ambriszentán adagolás (naponta egyszer 10 mg) hatását egyetlen szildenafil adag farmakokinetikájára. Az ambriszentánnal való együttadást követően a szildenafil  $C_{\max}$  13%-os emelkedésétől eltekintve a szildenafil, az N-dezmetil-szildenafil és az ambriszentán farmakokinetikai paramétereiben nem volt egyéb változás. A szildenafil  $C_{\max}$  enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak (lásd 4.5 pont).

Huszonhárom egészséges önkéntesen vizsgálták az ambriszentán dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 10 mg) hatását az egyszeri adagban alkalmazott tadalafil farmakokinetikájára, valamint a tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolásának (naponta egyszer 40 mg) hatását az egyszeri dózisban alkalmazott ambriszentán farmakokinetikájára. Az ambriszentánnak semmiféle klinikailag releváns hatása nem volt a tadalafil farmakokinetikájára. Hasonlóképpen, a tadalafilal való együttadás nem befolyásolta az ambriszentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Ketokonazol (naponta egyszer 400 mg) ismételt adagolásának a hatását vizsgálták egyetlen 10 mg-os ambriszentán adag farmakokinetikájára 16 egészséges önkéntesnél. Az ambriszentán expozíciója az  $AUC_{(0-\infty)}$ -t, ill.  $C_{\max}$ -értékkel mérve 35%-kal, ill. 20%-kal emelkedett. Az expozícióban bekövetkezett változásoknak azonban valószínűleg nincs klinikai jelentősége, ezért az ambriszentán adható együtt ketokonazzal.

Egészséges önkénteseken vizsgálták a ciklosporin A ismételt adagolásának (100–150 mg naponta kétszer) hatását az ambriszentán (5 mg naponta egyszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban, valamint az ambriszentán ismételt adagolásának (5 mg naponta egyszer) hatását a ciklosporin A (100–150 mg naponta kétszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban. Többszöri ciklosporin adagok alkalmazása esetén az ambriszentán  $C_{\max}$  és  $AUC_{(0-\tau)}$  értéke megemelkedett (48%-kal illetve 121%-kal). Ezen változások alapján az ambriszentán adagját ciklosporin A-val történő együttadás esetén napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni (lásd 4.2 pont). Azonban a többszöri ambriszentán adagoknak nem volt klinikailag releváns hatása a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

A rifampicin (naponta egyszer 600 mg) akut és ismételt adagolásának az ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) steady state farmakokinetikájára kifejtett hatását egészséges önkénteseken vizsgálták. A rifampicin kezdő adagjait követően az ambriszentán  $AUC_{(0-\tau)}$  értékének átmeneti emelkedését figyelték meg (az első rifampicin adag után 121%, a második után 116%), aminek vélhetően a rifampicin által közvetített OATP-gátlás volt az oka. Mindazonáltal, a 8. napra a rifampicin többszöri adagolásának már nem volt klinikailag releváns hatása az ambriszentán expozícióra. Az ambriszentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ismételt ambriszentán adagok (10 mg) hatását egyetlen digoxin adag farmakokinetikájára 15 egészséges önkéntesnél vizsgálták. Többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén a digoxin  $AUC_{0-\text{last}}$ -értéke, valamint a mélyponti koncentráció enyhén emelkedett, és a digoxin  $C_{\max}$ -értéke 29%-kal nőtt. A digoxin expozíció többszöri ambriszentán adagok alkalmazása esetén megfigyelt emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és nem indokolja a digoxin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont).

Egészséges önkéntes nőknél vizsgálták a 12 napig adagolt ambriszentán (naponta egyszer 10 mg) hatását egy etinilösztadiolt (35 µg) és noretiszteront (1 mg) tartalmazó orális fogamzásgátló egyszeri adagjának farmakokinetikájára. A  $C_{\max}$  és az  $AUC_{(0-\infty)}$  érték kissé csökkent az etinilösztadiol esetében (8%-kal ill. 4%-kal), és kissé emelkedett a noretiszteron esetében (13%-kal ill. 14%-kal). Ezek az etinilösztadiol vagy a noretiszteron expozícióban észlelt változások csekélyek voltak, és valószínűleg nincs klinikai jelentőségük (lásd 4.5 pont).

## Elimináció

Az ambriszentán és metabolitjai elsősorban az epével választódnak ki, hepatikus és/vagy extrahepatikus metabolizációt követően. Orális adagolást követően a bevitt dózisnak kb. 22%-a jelenik meg a vizeletben, 3,3%-ban változatlan ambriszentán formájában. Emberben a plazma felezési idő 13,6–16,5 óra.

## Különleges betegcsoportok

Egészséges önkénteseken és PAH-ban szenvedő betegeken végzett populációs farmakokinetikai elemzések eredményei alapján a nemnek vagy az életkornak nincs klinikailag szignifikáns hatása az ambriszentán farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

## Vesekárosodás

Az ambriszentánnak sem renális metabolizmusa, sem renális clearance-e (kiválasztása) nem számottevő. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a kreatininclearance-érték statisztikailag szignifikáns kovariánsnak bizonyult, ami befolyásolja az ambriszentán orális clearance-ét. Azonban az orális clearance csökkenésének mértéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél csekély (20–40%), ezért valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél azonban óvatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

## Májkárosodás

Mivel az ambriszentán főként glukuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambriszentán expozícióját (a  $C_{max}$ - és AUC-értékeket). Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján az orális clearance csökkent értéket mutatott, a bilirubinszintek emelkedése következtében. A bilirubin hatás jelentősége azonban nem számottevő (összehasonlítva egy tipikus beteggel, akinek bilirubinszintje 0,6 mg/dl, egy emelkedett (4,5 mg/dl) bilirubinszintű beteg esetében az orális ambriszentán clearance-e kb. 30%-kal alacsonyabb). Az ambriszentán farmakokinetikáját nem vizsgálták cirrhosisal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért az ambriszentán-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél akik súlyos fokú májkárosodásban szenvednek, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminosztransferáz-értékek ( $>3 \times \text{ULN}$ ) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A csoportra jellemző primer farmakológiai hatása következtében az ambriszentán egyetlen nagy adagja (azaz túl nagy adagja) az artériás vérnyomást csökkentheti, és potenciálisan hypotenziót és vasodilatációval kapcsolatos tüneteket okozhat.

Azt találták, hogy az ambriszentán nem gátolja az epesav transzportot, és nem okoz kifejezett hepatotoxicitást.

Krónikus adagolás után rágszálóknál az orrüreg epithelium gyulladását és elváltozását figyelték meg, a humán terápiás szintnél alacsonyabb expozíciók esetén. Kutyákon enyhe gyulladásos reakciókat észleltek olyan nagy ambriszentán dózisok krónikus adagolását követően, amelyekkel a betegeknél megfigyelt expozíciók több mint 20-szorosát érték el.

Az orrkagylócsont rosták hyperplasiáját figyelték meg ambriszentánnal kezelt patkányok orrüregében, a klinikai AUC háromszorosának megfelelő expozíciós szintek esetén. Nem észleltek ambriszentánnal kapcsolatban orrkagyló hyperplasiát egerekben és kutyákban. Patkányoknál az orrkagyló hyperplasia ismert reakció a nasalis gyulladásra, más vegyületekkel szerzett tapasztalatok alapján.

Az ambriszentán clastogen hatást mutatott *in vitro*, emlős sejteken magas koncentrációkban vizsgálva. Nem találtak bizonyítékot az ambriszentán mutagén hatására baktériumokon, és nem bizonyult genotoxikusnak két *in vivo*, rágszálókon végzett vizsgálatban.

Nem volt karcinogén potenciálra utaló bizonyíték a patkányokon és egereken orális adagolással végzett 2 éves vizsgálatokban. A legmagasabb adagnál hím patkányoknál kissé emelkedett egy jóindulatú daganatnak, a mamma-fibroadenomáknak az előfordulása. Ennél az adagnál (a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-érték alapján) az ambriszentán szisztémás expozíciója hím patkányokban a 10 mg/ttkg-os klinikai dózissal elért érték 6-szorosa volt.

Hím patkányokon és egereken ismételt orális adagolással végzett, biztonságossági tűréshatár nélküli toxicitási és fertilitási vizsgálatok során testicularis tubularis atrophit észleltek, amelyhez esetenként aspermia társult. Az adagolás utáni időszakban végzett értékelés szerint a hereelváltozások nem voltak teljes mértékben reverzibilisek. Nem észleltek azonban testicularis elváltozásokat kutyákon a legfeljebb 39 hétig tartó, az AUC alapján az emberben mértnek 35-szörösét kitevő expozíció mellett végzett vizsgálatokban. Hím patkányokban az ambriszentán egyik vizsgált dózisa (legfeljebb 300 mg/kg/nap) sem gyakorolt hatást a spermiumok motilitására. A morfológiailag normális spermiumok százalékos arányának enyhe (<10%) csökkenését figyelték meg 300 mg/kg/nap dózis mellett, míg 100 mg/kg/nap dózisonál (a napi 10 mg-os klinikai expozíció több mint 9-szerese) ezt nem észlelték. Az ambriszentán férfiak fertilitására gyakorolt hatása nem ismert.

Az ambriszentán teratogénnek bizonyult patkányokban és nyulakban. Az alsó állkapocs, a nyelv és/vagy a szájpad rendellenességeit észlelték valamennyi alkalmazott adagban. Ezenfelül a patkányokkal végzett vizsgálat az interventricularis septum defektusok, a nagyér defektusok, a pajzsmirigy és thymus abnormalitások és a basisphenoidalis csont ossificatio nagyobb incidenciáját, valamint a jobb oldal helyett a húgyhólyag bal oldalán lévő umbilicalis artéria előfordulását mutatta. A teratogenitás feltételezhetően az ERA-k osztályára jellemző hatás.

A nőstény patkányoknak a vemhesség késői szakaszától kezdve a laktáció végéig adagolt ambriszentán nemkívánatos hatással volt az anya viselkedésére, csökkentette a kölykök túlélését, továbbá rontotta az utódok reprodukciós képességét (a necropsia során kis heréket találtak), a legnagyobb ajánlott humán dózisonak megfelelő AUC 3-szorosát kitevő expozíció mellett.

Fiatal patkányoknál az ambriszentán napi egyszeri, szájon át, a szülés utáni 7. naptól 26., 36. vagy 62. napig (embernél ez körülbelül az újszülöttkortól a serdülőkor végéig terjedő időszaknak felel meg) történő alkalmazása esetén légzési hangokat, apnoe és hipoxia észlelését követően az agytömeg csökkenése (-3%-tól -8%-ig) lépett fel, morfológiai vagy idegrendszeri változások nélkül. Ezeket a hatásokat humán 10 mg-os adagnak megfelelő gyermekkori expozíciónál 1,8-7-szer magasabb AUC értéknél figyelték meg. Egy másik vizsgálatban, amelyben 5 hetes patkányokat (embereknél ez körülbelül 8 éves kornak felel meg) kezeltek, az agy tömegének csökkenését figyelték meg, de csak nagyon magas dózisoknál és csak a hímeknél. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek ezen megállapítások klinikai jelentőségének megállapítására a 8 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag

Laktóz  
Mikrokristályos cellulóz (E460i)  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Magnézium-sztearát (E570)

## Filmbevonat

Polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált)  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol  
Talkum (E553b)  
Alluravörös AC (E129) alumínium lakk  
Indigókármin alumínium lakk (E132)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Ambrisentan Viatris 5 mg és 10 mg filmtabletta

PVC/PVdC buboréksomagolás.

30 filmtablettát tartalmazó csomagolás, illetve 30 × 1 vagy 60 × 1 filmtablettát tartalmazó  
egységadagos buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre  
vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Ambrisentan Viatris 5 mg filmtabletta

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

Ambrisentan Viatris 10 mg filmtabletta

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. március 21.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

vagy

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

vagy

Viartis Germany GmbH,  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoehe, Benzstrasse 1,  
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Ambrisentan Viatris alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) minden tagállamban a nemzeti hatósággal kell egyeztetnie az oktatóprogram tartalmát és formátumát, beleértve a kommunikációs közeget, a disztribúció fajtáit és a program bármely egyéb aspektusát.

A MAH nak biztosítania kell azt, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Ambrisentan Viatris forgalomba kerül, minden, az Ambrisentan Viatris-t várhatóan alkalmazó beteg rendelkezésére álljon az alábbi oktatóanyag:

- **Betegkártya**

A betegkártyának a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Hogy az Ambrisentan Viatris állatoknál teratogén
- Hogy terhes nők nem szedhetik az Ambrisentan Viatris-t
- Hogy a fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell használniuk
- Hogy havonként terhességi tesztet kell végezni
- Hogy rendszeresen monitorozni kell a májfunkciót, ugyanis az Ambrisentan Viatris májkárosodást okozhat.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Viatris 5 mg filmdoboz

ambriszentán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ambriszentánt tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

30 × 1 filmdoboz

60 × 1 filmdoboz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ambrisentan Viartis 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ambrisentan Viatris 5 mg filmtabletta

ambriszentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ambrisentan Viatris 10 mg filmdoboz

ambriszentán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ambriszentánt tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz

30 × 1 filmdoboz

60 × 1 filmdoboz

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ambrisentan Viartis 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ambrisentan Viatris 10 mg filmtabletta

ambriszentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Ambrisentan Viatris 5 mg filmtabletta Ambrisentan Viatris 10 mg filmtabletta

ambriszentán

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Ambrisentan Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ambrisentan Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ambrisentan Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ambrisentan Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ambrisentan Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ambrisentan Viatris ambriszentán hatóanyagot tartalmaz. Az ambriszentán az egyéb vérnyomáscsökkentőknek nevezett gyógyszer család tagja.

A gyógyszer felnőttek pulmonális artériás magas vérnyomásának (angol orvosi rövidítéssel PAH) kezelésére szolgál. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (tüdő [pulmonális] artériák) magas vérnyomása. A PAH betegségben szenvedőknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni ezeken a vért. Ez okozza, hogy a betegek fáradékonyak, szédülnek és légzésük elégtelen, kapkodó.

Az Ambrisentan Viatris tágítja a tüdőverőereket, így a szív könnyebben tudja rajtuk keresztül pumpálni a vért.  
Ezáltal csökken a vérnyomás és enyhülnek a tünetek.

Az Ambrisentan Viatris a PAH kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazható.

#### 2. Tudnivalók az Ambrisentan Viatris szedése előtt

**Ne szedje az Ambrisentan Viatris-t:**

- ha **allergiás** az ambriszentánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha terhes, ha terhességet tervez, illetve ha teherbe eshet**, mivel nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Terhesség” címszó alatti információkat is.
- **ha szoptat.** Olvassa el a „Szoptatás” címszó alatti információkat.

- ha **májbetegségben** szenved. Közlje ezt kezelőorvosával, aki eldönti, hogy a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára.
- ha ismeretlen eredetű **tüdőhegesedése** (idiopátiás tüdőfibrózis) van.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- májpanaszai vannak,
- ha vérszegénysége van (alacsony a vörösvértestszáma),
- ha kezein, bokáin vagy lábfejein folyadékfelhalmozódás miatt duzzanat van (*perifériás ödéma*),
- tüdőbetegsége van, amelyben a tüdő vénái elzáródnak (*pulmonális veno-okkluzív betegség*).

Közlje ezt **kezelőorvosával, aki eldönti**, hogy az Ambrisentan Viatris megfelelő-e az Ön számára.

### **Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége**

Mielőtt Ön elkezdené szedni az Ambrisentan Viatris-t, majd a kezelés alatt rendszeres időközönként, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze:

- nem vérszegény-e,
- megfelelő-e a májműködése.

→ Fontos, hogy rendszeresen elvégezzék Önnél ezeket a vérvizsgálatokat mindaddig, amíg szedi az Ambrisentan Viatris-t.

### **A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak:**

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- magas testhőmérséklet (láz),
- hasi fájdalom,
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- sötét színű vizelet,
- bőrviszketés.

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli:

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.**

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ambrisentan Viatris nem javasolt gyermekek és 18 éven aluli serdülők kezelésére, mert a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ebben a korcsoportban nem ismeretes.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ambrisentan Viatris**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha ciklosporin A-t (szervátültetés után vagy pszoriázis kezelésére alkalmazott gyógyszer) kezd el szedni, kezelőorvosának módosítania kell az Ön Ambrisentan Viatris adagját.

Ha Ön rifampicint szed (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum), kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, amikor szedni kezdi az Ambrisentan Viatris-t.

Ha Ön egyéb gyógyszereket szed a PAH kezelésére (pl. iloprosztot, epoprosztenolt, szildenafilfild), kezelőorvosa szükségesnek tarthatja az Ön állapotának rendszeres ellenőrzését.

→ **Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

### **Terhesség**

Az Ambrisentan Viatris károsíthatja a magzatot, ha a fogamzás a kezelés megkezdése előtt, alatt vagy közvetlenül a kezelést követő időszakban történt.

→ **Ha fennáll a lehetősége, hogy teherbe essen, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia** az Ambrisentan Viatris szedése alatt. Beszéljen erről kezelőorvosával.

→ **Ne szedje az Ambrisentan Viatris-t, ha terhes vagy terhességet tervez.**

→ **Ha teherbe esne, vagy úgy gondolja, hogy terhes** az Ambrisentan Viatris-kezelés időtartama alatt, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

**Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége**, mielőtt Ön elkezdene szedni az Ambrisentan Viatris-t, illetve a gyógyszeres kezelés ideje alatt rendszeresen, kezelőorvosa terhességi teszt elvégzését fogja kérni.

### **Szoptatás**

Nem ismert, hogy az Ambrisentan Viatris hatóanyaga átjut-e az anyatejbe.

→ **Ne szoptasson az Ambrisentan Viatris-kezelés időtartama alatt.** Beszéljen erről kezelőorvosával.

### **Termékenység**

Ha Ön Ambrisentan Viatris-t szedő férfibeteg, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkentheti a spermiumszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezzel kapcsolatban bármilyen kérdése vagy aggodalma van.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Ambrisentan Viatris okozhat olyan mellékhatásokat pl. alacsony vérnyomást, szédülést, fáradtságot (lásd 4. pont), amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Betegségének tünetei szintén ronthatják a vezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

→ **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát.**

### **Az Ambrisentan Viatris laktózt tartalmaz**

Az Ambrisentan Viatris tabletta kis mennyiségben laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny:

→ **Beszéljen kezelőorvosával**, mielőtt elkezdene szedni az Ambrisentan Viatris-t.

### **Az Ambrisentan Viatris egy színezőanyagot, Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz.**

Ez allergiás reakciókat okozhat (lásd 4. pont).

### **Az Ambrisentan Viatris nátriumot tartalmaz**

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az Ambrisentan Viatris-t?**

**A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.** Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyi Ambrisentan Viatris-t kell szednie?**

Az Ambrisentan Viatris szokásos adagja egy 5 mg-os tablettát, naponta egyszer. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy naponta egyszer 10 mg-ra emeli az adagot.

Ha ciklosporin A-t szed, ne vegyen be többet, mint naponta egyszer egy 5 mg-os Ambrisentan Viatris tablettát.

### **Hogyan kell szedni az Ambrisentan Viatris-t?**

Lehetőleg minden nap ugyanabban az időben vegye be a tablettát. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni, nem szabad eltörni, összetörni vagy szétrágni. Az Ambrisentan Viatris-t be lehet venni étellel és anélkül is.

### **Ha az előírtnál több Ambrisentan Viatris-t vett be**

Ha túl sok tablettát vett be, akkor nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél olyan mellékhatások, mint pl. a fejfájás, kipirulás, szédülés, émelygés vagy alacsony vérnyomás, amely szédülést okozhat.

→ **Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért**, ha az előírtnál több tablettát vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni az Ambrisentan Viatris-t**

Ha elfelejtette bevenni az Ambrisentan Viatris egy adagját, vegye be a tablettát, mihamarabb észébe jut, azután folytassa a gyógyszer szedését az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására**

### **Ha idő előtt abbahagyja az Ambrisentan Viatris szedését**

Az Ambrisentan Viatris olyan gyógyszer, melyet a PAH betegség kezelésére folyamatosan kell szednie.

→ **Ne hagyja abba az Ambrisentan Viatris szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélné.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

**Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyikét tapasztalja:

#### **Allergiás reakciók**

Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Az alábbiakat észlelheti:

- bőrkütiést vagy viszketést és duzzanatot (rendszerint az arcon, az ajakon, a nyelven és a torokban), amely légzési és nyelési nehézséget okozhat.

#### **Duzzanat (ödéma), különösen a bokákon és a lábfejekon**

Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből több mint 1-et** érinthet.

#### **Szívelégtelenség**

Ezt az okozza, hogy a szív nem pumpál ki elég vért. Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Tünetei a következők:

- légszomj

- rendkívüli fáradtság
- a boka és a lábfej duzzanata.

#### **Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység)**

Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből több mint 1-et** érinthet. Néha vérátömlesztést is szükségessé tehet. Tünetei a következők:

- fáradtság és gyengeség
- légszomj
- általános rossz közérzet.

#### **Alacsony vérnyomás (hipotenzió)**

Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Tünete a következő:

- enyhe szédülés.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha kialakulnak Önnél (vagy gyermekénél) ezek a mellékhatások, illetve, ha az ambriszentán bevitelét követően hirtelen jelennek meg.

**Fontos, hogy rendszeresen végezzenek Önnél vérvizsgálatot** a vérszegénység és a megfelelő májműködés ellenőrzésére. **Mindenképpen olvassa el a 2. pontban** szereplő „Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége”, illetve „A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak” című részt.

#### **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)**

- fejfájás,
- szédülés,
- szívdobogásérzés (szapora vagy szabálytalan szívverés),
- súlyosbodó légszomj röviddel az ambriszentán bevétele után,
- orrfolyás vagy orrdugulás, pangás vagy fájdalom az orrmelléküregekben,
- hányinger,
- hasmenés,
- fáradtságérzet.

**A tadalafillal (egy másik, PAH-ban alkalmazott gyógyszerrel) kombinációban adva**

A fentiekén túl:

- bőrpír,
- hányás,
- mellkasi fájdalom/kellemetlen érzés a mellkasban.

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- homályos látás vagy a látás egyéb megváltozása,
- ájulás,
- a májműködéssel kapcsolatos vérvizsgálatok kóros eredményei,
- orrfolyás,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- mellkasi fájdalom vagy szorító érzés,
- kipirulás,
- hányás,
- gyengeségérzet,
- orrvérzés,
- bőrkürités.

**A tadalafillal kombinációban adva**

A fentiekén túl, (a rendellenes májfunkciós vérvizsgálati eredmények kivételével):

- fülszengés (*tinnitus*).

**Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- májkárosodás,
- a szervezet saját védekezőrendszere által okozott májgyulladás (*autoimmun hepatitisz*).

**A tadalafillal kombinációban adva**

- hirtelen hallásvesztés.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Ambrisentan Viatris-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Ambrisentan Viatris?**

A hatóanyag neve ambriszentán.

A filmtabletta 5 mg, illetve 10 mg ambriszentánt tartalmaz.

Egyéb összetevők: laktóz, mikrokristályos cellulóz (E460i), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E570), polivinil-alkohol (részlegesen hidrolizált), titán-dioxid (E171), makrogol, talkum (E553b), alluravörös (E129) AC alumínium lakk és indigókármin (E132) alumínium lakk.

**Milyen az Ambrisentan Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ambrisentan Viatris 5 mg filmtabletta rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború felületű tablettá, egyik oldalán „M”, másik oldalán „AN” mélynyomású jelzéssel.

Az Ambrisentan Viatris 10 mg filmtabletta rózsaszínű, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán „M”, másik oldalán „AN1” mélynyomású jelzéssel.

Az Ambrisentan Viatris 5 mg, illetve 10 mg hatóanyag-tartalmú filmtabletták formájában, 30 tablettát tartalmazó csomagolásban vagy 30 × 1 vagy 60 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

## **Gyártó**

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

Viartis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoech, Benzstrasse 1, 61352 Bad  
Homburg v. d. Hoehe, Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély  
jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

Viartis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viartis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Viartis Haelthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

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

### **Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Viartis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Viartis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 993 6410

### **Österreich**

Viartis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Viatris Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatris Italia S.r.l

Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB

Tel:+46 (0)8 630 19 00

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.