

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete
Ambrisentan Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje približno 26 mg laktoze in približno 10 mikrogramov barvila alura rdeče AC.

Ambrisentan Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje približno 52 mg laktoze in približno 20 mikrogramov barvila alura rdeče AC.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete

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

Ambrisentan Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, dolžine približno 9,9 mm in širine približno 4,8 mm, z vtisnjeno oznako „M“ na eni in „AN1“ na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Monoterapija z ambrisentanom

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

Ambrisentan v kombinaciji s tadalafilom

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

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

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

Ambrisentan v kombinaciji s ciklosporinom A

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro jeter

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

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

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ambrisentan ni bil raziskan pri zadostnem številu bolnikov, da bi lahko ugotovili razmerje med koristjo in tveganjem pri bolnikih, ki so po SZO uvrščeni v I. funkcijski razred PAH.

Pri bolnikih, ki so po SZO uvrščeni v funkcijski razred IV PAH, učinkovitost ambrisentana kot samostojnega zdravila ni bila dokazana. Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o obliki zdravljenja, ki je priporočljiva za hudo stopnjo bolezni (npr. epoprostenol).

Delovanje jeter

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

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

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

Koncentracija hemoglobina

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

Pri bolnikih s klinično pomembno anemijo uvedba zdravljenja z ambrisentanom ni priporočljiva. Med zdravljenjem z ambrisentanom je priporočljivo spremljati vrednosti hemoglobina in/ali hematokrita, na

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

Zastajanje tekočin

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

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bila zabeležena poročila o zastajanju tekočin, ki se je pojavilo v tednih po uvedbi zdravljenja z ambrisentanom. V posameznih primerih je bilo treba zastajanje tekočin ali dekompenzirano srčno popuščanje zdraviti z diuretiki ali celo uvesti bolnišnično zdravljenje. Če pri bolniku že obstaja preobremenitev s tekočino, je to treba klinično ustrezno obvladati pred začetkom zdravljenja z ambrisentanom.

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

Ženske v rodni dobi

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

Pljučna venookluzivna bolezen

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

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

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

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Ambrisentan Viatris vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Barvilo alura rdeče AC

Zdravilo Ambrisentan Viatris vsebuje azo barvilo alura rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Ciklosporin A

Sočasna uporaba ambrisentana in ciklosporina A v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih prostovoljcih povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti ambrisentanu. To je lahko posledica inhibicije transporterjev in presnovnih encimov, vpletenih v farmakokinetiko ambrisentana, s ciklosporinom A. Zato je treba odmerek ambrisentana med sočasno uporabo s ciklosporinom A omejiti na 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana ne vplivajo na izpostavljenost ciklosporinu A, zato odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

Rifampicin

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

Zaviralci fosfodiesteraz

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

Druga usmerjena zdravila za PAH

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

Peroralni kontraceptivi

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

Varfarin

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

Ketokonazol

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

Vpliv ambrisentana na ksenobiotske prenašalce

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

Ambrisentan je substrat za efluksni mehanizem Pgp.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost pri moških

Pojav atrofije tubulov mod pri samcih so povezali s kronično uporabo ERA, vključno z ambrisentanom (glejte poglavje 5.3). Čeprav v študiji ARIES-E ni bilo jasnih dokazov o škodljivih učinkih dolgoročne izpostavljenosti ambrisentanu na število semenčic, je bila kronična uporaba

ambrisentana povezana s spremenjenimi označevalci spermatogeneze. Ugotovili so znižanje plazemske koncentracije inhibina B in zvišanje plazemske koncentracije FSH. Vpliv na plodnost moških ni znan, vendar ni mogoče izključiti poslabšanja spermatogeneze. V kliničnih študijah se pri dolgotrajni uporabi ambrisentana vrednost testosterona v plazmi ni spremenila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, opažena z ambrisentanom, sta bila periferni edem (37 %) in glavobol (28 %). V kratkotrajnih kliničnih študijah je večji odmerek (10 mg) spremljala večja incidenca teh neželenih učinkov, periferni edem pa je bil praviloma hujši pri bolnikih, starih ≥ 65 let (glejte poglavje 4.4).

Resni neželeni učinki, povezani z uporabo ambrisentana, vključujejo anemijo (znižan hemoglobin, znižan hematokrit) in hepatotoksičnost.

Znižanja koncentracij hemoglobina in hematokrita (10 %) so bila povezana z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA), vključno z ambrisentanom. Večino teh znižanj je bilo opaziti v prvih 4 tednih zdravljenja, nato pa se je hemoglobin na splošno stabiliziral (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi ambrisentana so opazili porast jetrnih encimov (2 %), okvaro jeter in avtoimunski hepatitis (vključno s poslabšanjem spremljajočih bolezni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri neželenih učinkih, odvisnih od odmerka, je pri kategoriji pogostnosti upoštevan višji odmerek ambrisentana. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (učinki)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija (znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita) ¹
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, izpuščaj, pruritus)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno) ² , omotica
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid, okvara vida

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (učinki)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus ³
	občasni	nenadna izguba sluha ³
Srčne bolezni	zelo pogosti	palpitacije
	pogosti	srčno popuščanje ⁴
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi ⁵
	pogosti	hipotenzija, sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja ⁶ , kongestija zgornjih dihal (to je nosne votline, sinusov) ⁷ , nazofaringitis ⁷
	pogosti	epistaksa, rinitis ⁷ , sinuzitis ⁷
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, driska, bruhanje ⁵
	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje jetrnih transaminaz
	občasni	okvara jeter (glejte poglavje 4.4), avtoimunski hepatitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj ⁸
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	periferni edem, zastajanje tekočine, bolečine/nelagodje v prsnem košu ⁵ , utrujenost
	pogosti	astenija

¹ Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov".

² Glavobol je bil pogostejši pri 10 mg odmerku ambrisentana.

³ Primeri so bili opaženi samo v s placebom nadzorovani klinični študiji z ambrisentanom v kombinaciji s tadalafilom.

⁴ Večina opisanih primerov srčnega popuščanja je bila povezana z zastajanjem tekočine.

⁵ Pogostnosti so bile opažene v s placebom nadzorovani klinični študiji z ambrisentanom v kombinaciji s tadalafilom. Manjša pogostnost je bila opažena pri monoterapiji z ambrisentanom.

⁶ Opisani so bili primeri poslabšanja dispneje nejasne etiologije, ki se je pojavila kmalu po začetku zdravljenja z ambrisentanom.

⁷ Pojavnost nosne kongestije je bila med zdravljenjem z ambrisentanom odvisna od odmerka.

⁸ Izraz izpuščaj obsega eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižana koncentracija hemoglobina.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.4). Znižana koncentracija hemoglobina (anemija) je bila pogostejša pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana. V 12-tedenski s placebom nadzorovani klinični študiji 3. faze je bila pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, srednja vrednost koncentracije hemoglobina znižana že od 4. tedna (znižanje za 0,83 g/dl). Srednja sprememba od izhodišča se je v naslednjih 8 tednih ustalila. V skupini, ki je prejela ambrisentan, se je pri skupno 17 bolnikih (6,5 %) koncentracija hemoglobina od izhodišča znižala za ≥ 15 % in je bila nižja od spodnje meje normalne vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih so bili enkratni odmerki po 50 in 100 mg (5- do 10-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka) povezani z glavobolom, zardevanjem, omotico, navzeo in nosno kongestijo.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Ambrisentan je antagonist ET_A (približno 4000-krat bolj selektiven za ET_A kot za ET_B). Ambrisentan blokira podtip receptorjev ET_A, ki se nahajajo predvsem v gladkih mišičnih celicah žilne stene in srčnih miocitih. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, kar ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic. Zaradi večje selektivnosti ambrisentana za receptorje ET_A kot receptorje ET_B pričakujemo, da se bo z receptorjem ET_B posredovana tvorba vazodilatatorjev dušikovega oksida in prostaciklina ohranila.

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

V skupini, ki je prejela 5 mg odmerek, je v študiji ARIES-1 na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu v primerjavi z izhodiščem znašalo 30,6 m (95-% interval

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

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

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

Dolgoročni podatki

Bolniki, vključeni v študiji ARIES-1 in 2, so izpolnjevali pogoje za vključitev v dolgoročno odprto podaljšano študijo ARIES E ($n = 383$). Kombinirana povprečna izpostavljenost je bila približno 145 ± 80 tednov, najdaljša izpostavljenost pa je bila približno 295 tednov. Glavna primarna opazovana dogodka te študije sta bila incidenca in izrazitost neželenih učinkov, povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu, vključno s serumskimi LFT. Izsledki o varnosti, zabeleženi med dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu v tej študiji, so se na splošno ujemali s tistimi v 12-tedenskih študijah, kontroliranih s placebom.

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

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

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

Drugi klinični podatki

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

Med zdravljenjem z ambrisentanom je bilo opisano znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. V 12-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do konca zdravljenja 3 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka

4,2 mmHg. Povprečno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka se je v dolgotrajni odprti študiji ARIES-E ohranilo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom.

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

Klinična učinkovitost v kombinaciji s tadalafilom

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

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

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

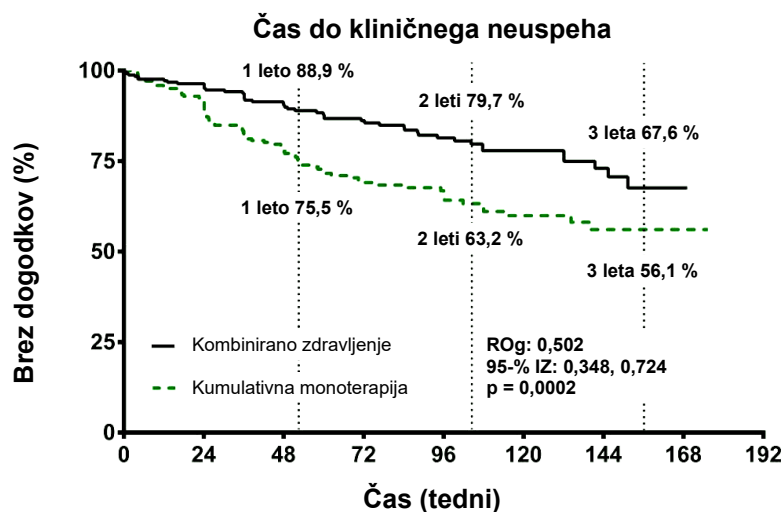
- smrt ali
- sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH,
- napredovanje bolezni,
- nezadovoljiv dolgoročen klinični odziv.

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

Opazovani dogodki izida

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

Slika 1



Število ogroženih:

Kombinirano:	253	229	186	145	106	71	36	4
Kumulativna monoterapija:	247	209	155	108	77	49	25	5

Preglednica 1

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

Sekundarni opazovani dogodki

Testirani so bili sekundarni opazovani dogodki:

Preglednica 2

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

Idiopatska pljučna fibroza

Potekala je študija 492 bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), od katerih jih je 11 % imelo sekundarno pljučno hipertenzijo (skupina 3 po Svetovni zdravstveni organizaciji); ambrisentan jih je prejelo 329 in placebo 163. Ta študija (študija ARTEMIS-IPF) se je predčasno končala, ko je bilo ugotovljeno, da ne bo mogoče doseči primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti. V skupini, ki je prejela ambrisentan, so zabeležili devetdeset dogodkov (27 %) napredovanja IPF (vključno s hospitalizacijo zaradi dihalnih razlogov) ali smrti; v skupini, ki je prejela placebo, pa so takšnih dogodkov zabeležili 28 (17 %). Ambrisentan je zato kontraindiciran pri bolnikih z IPF s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ambrisentan za podskupino pediatrične populacije, mlajšo od 1 leta, pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

Ambrisentan se v glavnem veže na albumin (96,5 %), v manjšem obsegu pa tudi na alfa₁-kisli glikoprotein.

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

Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidni (propanojska kislina) ERA.

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

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

Učinek ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko in farmakodinamiko enkratnega odmerka varfarina (25 mg), vrednoteno s PT in INR, so raziskovali pri 20 zdravih prostovoljcih. Ambrisentan ni imel nobenih klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina. Pri sočasni uporabi tudi varfarin ni vplival na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

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

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

Učinek ponavljajočega se odmerka ketokonazola (400 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega 10 mg odmerka ambrisentana so raziskovali pri 16 zdravih prostovoljcih. Izpostavljenost ambrisentanu so ovrednotili z $AUC_{(0-\infty)}$ in $C_{\max}$. Ti vrednosti sta se povečali, in sicer $AUC_{(0-\infty)}$ za

35 %, $C_{\max}$ pa za 20 %. Verjetnost, da bi te spremembe v izpostavljenosti imele kakršenkoli klinični pomen, je majhna, zato se ambrisentan lahko uporablja skupaj s ketokonazolom.

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

Učinke enkratnega in ponavljajočega se odmerjanja rifampicina (600 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Po začetnih odmerkih rifampicina so ugotovili prehodno povečanje $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentana (121 % po prvem in 116 % po drugem odmerku rifampicina), verjetno zaradi zavrtja OATP z rifampicinom. Klinično pomemben vpliv na izpostavljenost ambrisentanu do 8. dne po dajanju večkratnih odmerkov rifampicina ni bil ugotovljen. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro jeter

Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, lahko pričakujemo, da se bi pri okvari jeter morda lahko povečala izpostavljenost ($C_{\max}$ in AUC) ambrisentanu. Pri analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se očistek po

peroralni uporabi zmanjša v odvisnosti od zvišanja vrednosti bilirubina. Vendar pa je obseg vpliva bilirubina zmeren (v primerjavi s tipičnim bolnikom z vrednostjo bilirubina 0,6 mg/dl, bo imel bolnik z zvišano vrednostjo bilirubina 4,5 mg/dl približno za 30 % manjši očistek ambrisentana po peroralni uporabi). Pri bolnikih z okvaro jeter (s cirozo ali brez) farmakokinetike ambrisentana niso raziskovali. Zdravljenje z ambrisentanom se tako ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem vrednosti jetrnih aminotransferaz ($> 3 \times \text{ZMN}$) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

Pri 2-letnih študijah peroralne uporabe pri podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenega potenciala. Samo pri najvišjem odmerku so pri podganjih samcih ugotovili majhno povečanje mamarnih fibroadenomov, ki so benigni tumorji. Sistemska izpostavljenost ambrisentanu je bila pri podganjih samcih pri tem odmerku (na podlagi AUC v stanju dinamičnega ravnovesja) 6-krat tolikšna, kot je dosežena s kliničnim odmerkom 10 mg/dan.

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

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

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

Pri mladih podganah, ki so ambrisentan dobivale peroralno enkrat na dan od 7. do 26., 36. ali 62. dne po skotitvi (kar približno ustreza od dojenčka do starejšega mladostnika pri človeku), se je pojavilo zmanjšanje mase možganov (–3 % do –8 %), brez morfoloških ali nevrovedenjskih sprememb, po opaženih dihalnih zvokih, apneji in hipoksiji. Ti učinki so se pojavili pri ravneh AUC, ki so bile 1,8- do 7-krat višje, kot pri pediatričnih bolnikih pri izpostavljenosti ob odmerku 10 mg. V drugi študiji, kjer so bile zdravljene 5 tednov stare podgane (kar ustreza starosti približno 8 let pri človeku), so opazili zmanjšanje mase možganov samo pri zelo velikih odmerkih in samo pri samcih. Na podlagi razpoložljivih nekliničnih podatkov ni mogoče pojasniti kliničnega pomena te ugotovitve za otroke, mlajše od 8 let.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ambrisentan Viatris 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete

pretisni omoti PVC/PVdC
Velikosti pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet in enoodmerni pretisni omoti s 30 × 1 ali 60 × 1 filmsko obloženo tableto.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Ambrisentan Viartis 5 mg filmsko obložene tablete

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

Ambrisentan Viartis 10 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. junij 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 21. marec 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

ali

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

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

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Ambrisentan Viatris v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Ambrisentan Viatris trži, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Ambrisentan Viatris, prejeli naslednje izobraževalno gradivo.

- opozorilno kartico za bolnika

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in alura rdeče AC (E129). Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

60 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ambrisentan Viartis 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Ambrisentan Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in alura rdeče AC (E129). Za več informacij glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

30 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta

60 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ambrisentan Viartis 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ambrisentan Viatriis 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatriis Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ambrisentan Viatris 5 mg filmsko obložene tablete Ambrisentan Viatris 10 mg filmsko obložene tablete

ambrisentan

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Ambrisentan Viatris in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ambrisentan Viatris

Ne jemljite zdravila Ambrisentan Viatris:

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

Potrebne so redne krvne preiskave

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

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

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

Znaki nepravilnega delovanja jeter lahko vključujejo:

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

Če opazite katerega koli od teh znakov:

→ **Nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Ambrisentan Viatris

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

Če začnete jemati **ciklosporin A** (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah organov ali za zdravljenje luskavice), vam zdravnik lahko prilagodi odmerek zdravila Ambrisentan Viatris.

Če jemljete **rifampicin** (antibiotik za zdravljenje resnih okužb), vas bo zdravnik skrbno spremljal, ko boste začeli jemati zdravilo Ambrisentan Viatris.

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

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

Nosečnost

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

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

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

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

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

Dojenje

Ni znano, če učinkovina zdravila Ambrisentan Viatris prehaja v materino mleko.

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

Plodnost

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Ambrisentan Viatris vsebuje laktozo

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

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

Zdravilo Ambrisentan Viatris vsebuje barvilo alura rdeče AC (E129)

To lahko povzroči alergijske reakcije (glejte poglavje 4).

Zdravilo Ambrisentan Viatris vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Ambrisentan Viatris

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

Koliko zdravila Ambrisentan Viatris vzeti

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

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

Kako jemati zdravilo Ambrisentan Viatris

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ambrisentan Viatris, kot bi smeli

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

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ambrisentan Viatris

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

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Ambrisentan Viatris

Ambrisentan Viatris je zdravilo, ki ga morate jemati za nadzor PAH.

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Povejte svojemu zdravniku, če se vam pojavi kar koli od naslednjega:

Alergijske reakcije

To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri največ 1 od 10** bolnikov. Opazite lahko:

- izpuščaj ali srbenje in otekanje (ponavadi obraza, ustnic, jezika ali žrela), ki lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem.

Otekanje (*edemi*), zlasti gležnjev in stopal

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

Srčno popuščanje

Gre za posledico tega, da srce ne prečrpa dovolj krvi. To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri največ 1 od 10** bolnikov. Simptomi vključujejo:

- kratko sapo,
- skrajno utrujenost,
- otekanje gležnjev in nog.

Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (*anemija*)

To je zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri **več kot 1 od 10** bolnikov. Včasih je zaradi tega potrebna transfuzija krvi. Simptomi vključujejo:

- utrujenost in šibkost,
- kratko sapo,
- splošno slabo počutje.

Nizek krvni tlak (*hipotenzija*)

To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri **največ 1 od 10** bolnikov. Simptomi vključujejo:

- vrtoglavico.

→ Če se vam (ali vašemu otroku) pojavijo ti učinki ali nastanejo nenadoma po jemanju ambrisentana, **to takoj povejte svojemu zdravniku.**

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

Ostali neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov)

- glavobol,
- omotica,
- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca),
- težko dihanje, ki se poslabša kmalu po začetku uporabe ambrisentana,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos, kongestija ali bolečine v obnosnih votlinah (sinusih),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- driska,
- utrujenost.

V kombinaciji s tadalafilom (drugo zdravilo za PAH)

Poleg zgoraj naštetega:

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

Pogosti (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10** bolnikov)

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

V kombinaciji s tadalafilom

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

- zvonjenje v ušesih (*tinitus*).

Občasni (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100** bolnikov)

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

V kombinaciji s tadalafilom

- nenadna izguba sluha.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Ambrisentan Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ambrisentan Viatris

Učinkovina je ambrisentan.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 ali 10 mg ambrisentana.

Druge sestavine zdravila so: laktoza, mikrokristalna celuloza (E460i), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E570), (delno hidrolizirani) polivinil alkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec (E553b), barvili alura rdeče AC (E129) in indigotin (E132).

Izgled zdravila Ambrisentan Viatris in vsebina pakiranja

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

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

Zdravilo Ambrisentan Viatris je na voljo kot 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete v pakiranjih po 30 tablet in v enodmernih pretisnih omotih s 30 × 1 ali 60 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvajalci

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatri ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viartis Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viartis SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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

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