

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ambrisentan AOP Orphan 5 mg filmsko obložene tablete
Ambrisentan AOP Orphan 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ambrisentan AOP Orphan 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

Ambrisentan AOP Orphan 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ambrisentan AOP Orphan 5 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje približno 47,5 mg laktoze (v obliki monohidrata), približno 0,14 mg sojinega lecitina (E322) in približno 0,02 mg barvila alura rdeče AC (E129).

Ambrisentan AOP Orphan 10 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje približno 95 mg laktoze (v obliki monohidrata), približno 0,21 mg sojinega lecitina (E322) in približno 0,41 mg barvila alura rdeče AC (E129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ambrisentan AOP Orphan 5 mg filmsko obložene tablete
Svetlorožnate, kvadratne, konveksne, filmsko obložene tablete z oznako "5" na eni strani in brez oznake na drugi strani, z dolžino/širino približno 5,9 mm.

Ambrisentan AOP Orphan 10 mg filmsko obložene tablete
Rožnate, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "10" na eni in brez oznake na drugi strani, z dolžino približno 11,1 mm in širino približno 5,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ambrisentan AOP Orphan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – pulmonary arterial hypertension) pri odraslih bolnikih, ki so uvrščeni v II. do III. funkcijski razred po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski PAH (IPAH) in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva.

Zdravilo Ambrisentan AOP Orphan je indicirano za zdravljenje PAH pri mladostnikih in otrocih (starih od 8 do manj kot 18 let) v II. do III. funkcijskem razredu po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji. Učinkovitost je bila dokazana pri IPAH, družinski, korigirano prirojeni in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Monoterapija z ambrisentanom

Zdravilo Ambrisentan AOP Orphan 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 bolnik uporablja v kombinaciji s tadalafilom, je treba odmerek zdravila Ambrisentan AOP Orphan titrirati na 10 mg enkrat na dan.

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

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

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).

Pediatrični bolniki, stari od 8 do manj kot 18 let

Monoterapija z ambrisentanom ali v kombinaciji z drugimi terapijami za PAH

Zdravilo Ambrisentan AOP Orphan se jemlje peroralno glede na spodaj opisani režim odmerjanja:

Telesna masa (kg)	Začetni odmerek enkrat dnevno (mg)	Nadaljnja titracija odmerka enkrat dnevno (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 to <50	5	7.5*
≥20 to <35	2.5*	5

a = odvisno od kliničnega odziva in prenašanja (glejte poglavje 5.1)

* Za odmerke, ki zahtevajo jakost 2,5 mg ali 7,5 mg, je treba uporabiti drug izdelek, ki je na voljo na trgu.

Ambrisentan v kombinaciji s ciklosporinom A

Pri pediatričnih bolnikih je treba med sočasno uporabo s ciklosporinom A odmerek ambrisentana za bolnike s telesno maso ≥ 50 kg omejiti na 5 mg enkrat na dan, ali za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg do < 50 kg na 2,5 mg enkrat na dan. Bolnika je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri osebah z okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) uporabe ambrisentana niso raziskovali. Ker glavna presnovna

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ambrisentana pri otrocih do 8. leta starosti nista ugotovljeni. Klinični podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.3 glede razpoložljivih podatkov pri mladih živalih).

Način uporabe

Zdravilo Ambrisentan AOP Orphan 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, sojo 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) >3xZMN (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Delovanje jeter

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

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

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

hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

V povezavi z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - *endothelin receptor antagonists*), vključno z ambrisentanom, so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina in hematokrita. Znižanja so se večinoma pojavila med prvimi 4 tedni zdravljenja, nato pa se je koncentracija hemoglobina običajno stabilizirala. Povprečno znižanje koncentracije hemoglobina (od 0,9 do 1,2 g/dl) v primerjavi z izhodiščem je v dolgotrajnem odprtem podaljšanju ključnih kliničnih študij 3. faze referenčnega zdravila vztrajalo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom. Med obdobjem trženja referenčnega zdravila 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 trženja referenčnega zdravila 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 zdravljenje z zdravilom Ambrisentan AOP Orphan ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen, in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. V primeru dvoma o primerni obliki kontracepcije pri posamezni bolnici je treba pridobiti mnenje ginekologa. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pljučna venookluzivna bolezen

Med uporabo 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 prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pomožne snovi

Tablete zdravila Ambrisentan AOP Orphan vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšane celotne aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Tablete zdravila Ambrisentan AOP Orphan vsebujejo azo barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Tablete zdravila Ambrisentan AOP Orphan vsebujejo iz soje pridobljen lecitin. Če je bolnik preobčutljiv na sojo, se ambrisentana ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Tablete zdravila Ambrisentan AOP Orphan vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Ciklosporin A

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

Rifampicin

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

Zaviralci fosfodiesteraz

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

Druga tarčna zdravila za PAH

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s PAH učinkovitosti in varnosti ambrisentana pri sočasni uporabi z drugimi zdravili za zdravljenje PAH (npr. prostanoidi in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze) niso posebej proučevali (glejte poglavje 5.1). Na podlagi znanih podatkov o biotransformaciji ni pričakovati specifičnih medsebojnih delovanj s spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze ali prostanoidi (glejte poglavje 5.2). Vendar pa s temi zdravili 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 antikoagulatno delovanje varfarina (glejte poglavje 5.2). Tudi varfarin ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana. Poleg tega pa ambrisentan pri bolnikih na splošno tudi ni vplival na tedenski odmerek antikoagulanta varfarinskega tipa, protrombinski čas (PT - Prothrombin Time) in mednarodno normalizirano razmerje (INR-International Normalized Ratio).

Ketokonazol

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

Vpliv ambrisentana na ksenobiotske prenašalce

In vitro ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s P-glikoproteinom (Pgp), proteinom odpornosti na rak dojke (BRCP), proteinom 2 za multiplo odpornost na zdravila (MRP2), iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP), organskim anionskim prenašalnim transportnim polipeptidom (OATP1B1 in OATP1B3) in polipeptidnim soprenašalcem za natrijev tavorholat (NTCP).

Ambrisentan je substrat iztoka, ki ga posreduje Pgp.

Tudi študije na podganjih jetrnih 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).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost pri moških

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ambrisentan ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov ambrisentana (npr. hipotenzijo, omotico,

astenijo in utrujenost (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti seznanjeni, kako bi nanje lahko vplival ambrisentan, preden vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi z ambrisentanom, so bili periferni edemi (37 %) in glavoboli (28 %). V kratkotrajnih kliničnih študijah je bil večji odmerek (10 mg) povezan z večjo incidenco teh neželenih učinkov, periferni edemi pa so bili 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, 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 odmerka odvisnih neželenih učinkih 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, izpuščaji, pruritus)
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno) ² , omotica
Očesne bolezni	Pogosti	Zamegljen vid, okvara vida
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 sluznice, 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 edemi, 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 eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Znižana koncentracija hemoglobina.

Med obdobjem trženja referenčnega zdravila so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.4). Znižana koncentracija hemoglobina (anemija) je bila pogostejša pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana. Pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, se je med 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi kliničnimi študijami 3. faze srednja vrednost koncentracije hemoglobina znižala, kar so ugotovili že 4. teden (znižanje za 0,83 g/dl). Srednja sprememba od izhodišča se je v naslednjih 8 tednih ustalila. V skupini, ki je prejela ambrisentan, se je pri skupno 17 bolnikih (6,5 %) koncentracija hemoglobina od izhodišča znižala za $\geq 15\%$ in je bila nižja od spodnje meje normalne vrednosti.

Pediatrična populacija

Varnost ambrisentana pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let, je bila ovrednotena pri 41 bolnikih, ki so bili zdravljeni samo z ambrisentanom 2,5¹ mg ali 5 mg enkrat dnevno (skupina z majhnim odmerkom) ali enkrat dnevno samo z ambrisentanom 2,5 mg ali 5 mg, titriranim do 5 mg, 7,5 mg ali 10 mg glede na telesno maso (skupina z velikim odmerkom) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za PAH, 24 tednov, v odprtem preskušanju faze 2b. Varnost je bila nadalje ovrednotena v še vedno trajajoči dolgotrajni podaljšani študiji pri 38 od 41 opazovancev. Opaženi neželeni učinki, ki so bili ocenjeni kot povezani z ambrisentanom, so bili skladni s tistimi, ki so bili opaženi v kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih. Najpogosteje so se pojavili glavobol (15 %, 6/41 opazovancev v 24 tednih odprtega preskušanja faze 2b in 8 %, 3/38 opazovancev v dolgotrajni podaljšani študiji) in kongestija nosne sluznice (8 %, 3/41 opazovancev v 24 tednih odprtega preskušanja faze 2b).

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

- Ambrisentan je močan (K_i 0,016 nM) in izredno selektiven antagonist ET_A (približno 4.000-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.

¹ Za odmerke, ki zahtevajo jakost 2,5 mg, je treba uporabiti drug izdelek, ki je na voljo na trgu.
JAZMP-IB/005-28.11.2023

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični s placebom nadzorovani ključni študiji 3. faze. Prva študija, ki je vključevala 201 bolnika, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 5 mg in 10 mg s placebom. Druga študija, 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 aminotferaz) in bolniki, ki so se zdravili z drugo obliko usmerjenega zdravljenja PAH (npr. s prostanoidi), so bili izključeni. V teh študijah niso vrednotili hemodinamskih parametrov.

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

V skupini, ki je prejela 5 mg odmerka, je v prvi študiji 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 drugi študiji pa 59,4 m (95 % interval zaupanja: 29,6 do 89,3; $p < 0,001$). V prvi študiji 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. 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 drugi študiji 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: 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: -1,8 do -0,4; $p = 0,019$; skupina s kombiniranim odmerkom)).

Dolgoročni podatki

Bolniki, vključeni v obe študiji, so izpolnjevali pogoje za vključitev v dolgoročno odprto podaljšano študijo ($n = 383$). 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 ujemale 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 (varnostna študija testov jetrne funkcije) so ambrisentan vrednotili pri 36 bolnikih. Namen študije je bil ovrednotiti pojavnost zvišane koncentracije serumske aminotferaze pri bolnikih, pri katerih je bilo prekinjeno predhodno zdravljenje z drugim ERA zaradi nenormalnih vrednosti aminotferaze. Med zdravljenjem z ambrisentanom, ki je v povprečju trajalo 53 tednov, pri nobenem od vključenih bolnikov niso potrdili vrednosti serumske ALT $> 3 \times$ ZMN, ki bi zahtevala trajno prekinitve zdravljenja. Med tem časom so odmerka ambrisentana s 5 mg na 10 mg povečali pri petdesetih odstotkih bolnikov.

Kumulativna pojavnost nenormalnih vrednosti serumske aminotransferaze > 3x 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 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 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 razširjeni študiji ohranilo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom.

Pri zdravih prostovoljcih pri študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana ali sildenafilila. Osebe so kombinacijo dobro prenašale. Ambrisentan in sildenafilil je v razširjeni študiji sočasno uporabljalo 22 bolnikov (5,7 %), v varnostni študiji testov jetrne funkcije 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 za oceno učinkovitosti začetne kombinacije ambrisentana in tadalafila v primerjavi z monoterapijo z enim in drugim. Študija je zajela 500 še nezdravljenih bolnikov s PAH, ki so bili v razmerju 2:1:1 randomizirani na kombinirano zdravljenje ali na eno ali drugo monoterapijo. Noben bolnik ni prejel samo placeba. Primarna analiza je primerjala skupino s kombiniranim zdravljenjem s kumulativnima skupinama z monoterapijo. Narejene so bile tudi podporne primerjave skupine s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi z vsako posamezno skupino z monoterapijo. Po preiskovalčevih merilih niso bili vključeni bolniki z izrazito anemijo, zastajanjem tekočine ali redkimi boleznimi mrežnice. Prav tako niso bili vključeni bolniki z izhodiščnimi vrednostmi ALT oz. AST >2x ZMN.

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

Mediano dvojno slepo trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo je bilo več kot 1,5 leta.

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

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

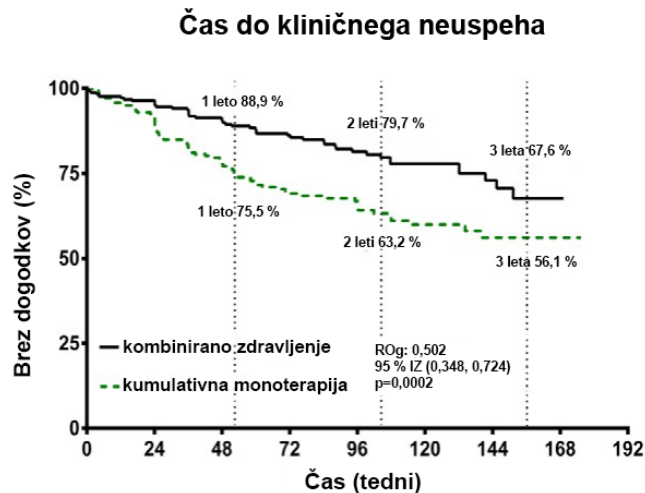
Povprečna starost vseh bolnikov je bila 54 let (standardni odklon 15, razpon 18–75 let). Izhodiščno so bili bolniki v II. (31 %) in III. (69 %) funkcijskem razredu po SZO. Najpogostejši vzrok je bila v študijski populaciji idiopatska ali dedna PAH (56 %), sledili so PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva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

vpliv pri terapevtskem učinku je imelo 63-odstotno zmanjšanje sprejemov v bolnišnico s kombiniranim zdravljenjem; pojavilo se je zgodaj in se je ohranilo. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja na primarni opazovani dogodek se je skladala s primerjavo z vsako posamezno monoterapijo in v podskupinah po starosti, etničnem izvoru, geografski regiji in etiologiji (IPA/H/PAH in PAH-CTD). Učinek je bil značilen tako pri bolnikih v II. kot v III. funkcijskem razredu.

Slika 1



Število ogroženih:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
kombinacija:	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)
Čas do prvega dogodka 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 obojev 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 90 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

Varnost in prenašanje ambrisentana enkrat dnevno 24 tednov sta bila ocenjena v odprti nekontrolirani študiji pri 41 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let (mediana: 13 let). Etiologija PAH je bila idiopatska (n = 26; 63 %), trajna prirojena PAH kljub kirurškemu zdravljenju (n = 11; 27 %), sekundarna zaradi bolezni vezivnega tkiva (n = 1; 2 %) ali družinska (n = 3; 7,3 %). Med 11 opazovanci s prirojeno srčno boleznijo jih je 9 imelo okvare ventrikularnega septuma, 2 sta imela okvare atrijskega septuma in 1 je imel trajni patentni duktus. Bolniki so bili v razredu II po SZO (n = 32; 78 %) ali v razredu III (n = 9; 22 %) ob začetku študijskega zdravljenja. Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje monoterapija z zaviralci PDE5i [n = 18; 44 %], kombinacija z zaviralci PDE5i in prostanoidi [n = 8; 20 %]) ali monoterapijo s prostanoidi [n = 1; 2 %] in z zdravljenjem za PAH so nadaljevali tudi med študijo. Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini glede na odmerek: enkrat dnevno ambrisentan 2,5 mg ali 5 mg (majhen odmerek, n = 21) in enkrat dnevno ambrisentan 2,5 mg ali 5 mg, titriran do 5 mg, 7,5 mg ali 10 mg glede na telesno maso (velik odmerek, n = 20). Skupno 20 bolnikov iz obeh skupin glede na odmerek je bilo titriranih po 2 tednih glede na klinični odziv in prenašanje; 37 bolnikov je zaključilo študijo; 4 bolniki so iz študije izstopili.

Ni bil opažen trend odvisnosti od odmerka glede učinka ambrisentana na glavni cilj učinkovitosti opravilne sposobnosti (6MWD). Srednja sprememba od izhodišča v 24. tednu v 6MWD pri bolnikih v skupinah z

majhnim in z velikim odmerkom z meritvijo ob izhodišču in v 24. tednu je bila +55,14 m (95 % IZ: 4,32 do 105,95) pri 18 bolnikih in +26,25 m (95 % IZ: -4,59 do 57,09) pri 18 bolnikih. Srednja sprememba od izhodišča v 24. tednu v 6MWD za skupno 36 bolnikov (oba odmerka združena) je bila +40,69 m (95 % IZ: 12,08 do 69,31). Ti rezultati so bili skladni s tistimi, ki so bili opaženi pri odraslih. V 24. tednu je 95 % bolnikov v skupini z majhnim odmerkom in 100 % bolnikov v skupini z velikim odmerkom ostalo stabilnih (funkcionalni razred nespremenjen ali izboljššan). Izračun preživetja brez dogodka po Kaplan-Meier za poslabšanje PAH (smrt [vsi vzroki], presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH ali s PAH-om povezanim poslabšanjem) v 24. tednu je bil 86 % v skupini z majhnim odmerkom in 85 % v skupini z velikim odmerkom.

Hemodinamika je bila izmerjena pri 5 bolnikih (skupina z majhnim odmerkom). Srednje povečanje od izhodišča v srčnem indeksu je bilo +0,94 l/min/m², srednje zmanjšanje srednjega pulmonarnega arterijskega tlaka je bilo -2,2 mmHg in srednje zmanjšanje PVR je bilo -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

Pri pediatričnih bolnikih s PAH, ki so prejeli ambrisentan 24 tednov, je bila geometrična sredina zmanjšanja NT-pro-BNP od izhodišča 31 % v skupini z majhnim odmerkom (2,5 in 5 mg) in 28 % v skupini z velikim odmerkom (5, 7,5 in 10 mg).

Dolgoročna študija

Pridobljeni so bili dolgoročni podatki za 38 od 41 bolnikov, ki so bili zdravljeni z ambrisentanom v 24-tedenski randomizirani študiji. Srednje trajanje izpostavljenosti zdravljenju z ambrisentanom je bilo $3,4 \pm 1,8$ let (do 6,4 let), s 63 % bolnikov, zdravljenih vsaj 3 leta in 42 % bolnikov, zdravljenih vsaj 4 leta. Bolniki so v odprtem podaljšanju lahko dobili dodatno zdravljenje za PAH, če je bilo potrebno. Večina bolnikov je imela diagnozo idiopatske ali dedne PAH (68 %). Skupno 46 % bolnikov je ostalo v II. funkcionalnem razredu po SZO. Izračun preživetja po Kaplan-Meier je bil 94,42 % 3 leta po začetku zdravljenja in 90,64 % 4 leta po začetku zdravljenja. V istem časovnem obdobju je 77,09 % in 73,24 % bolnikov ostalo brez poslabšanja PAH, kjer je bilo poslabšanje definirano kot smrt (iz vseh razlogov), čakanje na presaditev pljuč ali atrijsko septostomijo ali poslabšanje PAH, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija, sprememba odmerka ambrisentana, dodatek ali sprememba odmerka obstoječega ciljnega zdravila za PAH, povečanje funkcionalnega razreda po SZO; zmanjšanje 6MWD ali znaki/simptomi desnostranskega srčnega popuščanja.

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 dnevnem 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 %). Vezavna afiniteta 4- hidroksimetil ambrisentana za humane endotelinske receptorje je 65-krat manjša od vezavne afinitete ambrisentana. Pri koncentracijah, opaženih v plazmi (približno 4 % v primerjavi z izvornim ambrisentanom), torej ne pričakujemo, da bi 4-hidroksimetil ambrisentan prispeval k farmakološki aktivnosti ambrisentana.

Podatki *in vitro* kažejo, da je ambrisentan pri 300 μ M povzročil manj kot 50 % zavrtje UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) ali encimov 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, BRCP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in NTCP. Poleg tega ambrisentan v podganjih jetrnih celicah ni inducirjal 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 μ M) ni pričakovati vpliva na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ali na transport z BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ali NTCP.

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

Učinek 7-dnevne uporabe 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 tadalafila in vpliv tadalafila (40 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana. Ugotovili so, da ambrisentan ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko tadalafila. Podobno tudi sočasna uporaba tadalafila ne vpliva na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

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

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

Učinke enkratnega in ponavljajočega se odmerjanja rifampicina (600 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Po

začetnih odmerkih rifampicina so ugotovili prehodno povečanje AUC (0- τ) ambrisentana (121 % po prvem in 116 % po drugem odmerku rifampicina), verjetno zaradi zavrtja OATP z rifampicinom. Toda do 8. dne niso po uporabi več odmerkov rifampicina ugotovili nobenega klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

Pri zdravih prostovoljkah so raziskali učinke 12-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka peroralnega kontraceptiva z etinilestradiolom (35 μ g) in noretindronom (1 mg). C_{max} in AUC_(0- ∞) etinilestradiola sta se rahlo zmanjšali (C_{max} za 8 % in AUC za 4 %), noretindrona pa rahlo povečali (C_{max} za 13 % in AUC 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 jetni in/ali izven jetni 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

Odrasla populacija (spol, starost)

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

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji so na razpolago omejeni farmakokinetični podatki. Farmakokinetika je bila preučevana pri pediatričnih bolnikih, starih od 8 do manj kot 18 let, v eni klinični študiji.

Farmakokinetika ambrisentana po peroralnem dajanju pri bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let, je bila na splošno skladna s farmakokinetiko pri odraslih ob upoštevanju telesne mase. Z modelom pridobljene pediatrične izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) za majhne odmerke in za velike odmerke za vseh 18 skupin glede na telesno maso so bile znotraj 5. percentila znane izpostavljenosti odraslega pri majhnem odmerku (5 mg) in znotraj 95. percentila znane izpostavljenosti odraslega pri velikem odmerku (10 mg).

Okvara ledvic

Ambrisentan ni podvržen znatni 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).

Okvara 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 ($> 3x$ 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 pojavi hipotenzija ter simptomi s tem povezane vazodilatacije.

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

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

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

Ambrisentan je *in vitro*, na sesalskih celicah, v visokih koncentracijah deloval klastogeno. Pri bakterijah in v dveh *in vivo* študijah na glodavcih mutagenega in genotoksičnega delovanja ambrisentana niso ugotovili. Pri 2-letnih študijah peroralne uporabe pri podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenega potenciala. Samo pri najvišjem odmerku so pri podganjih samcih ugotovili majhno povečanje mamarnih fibroadenomov, ki so benigni tumorji. Sistemska izpostavljenost ambrisentanu je bila pri podganjih samcih ob tem odmerku (na podlagi AUC v stanju dinamičnega ravnovesja) 6-krat tolikšna, kot je dosežena s kliničnim odmerkom 10 mg/dan.

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

Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da je ambrisentan teratogen. Pri vseh raziskovanih odmerkih so poročali o nepravilnostih 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, se je pojavilo zmanjšanje mase možganov (-3% do -8%), brez morfoloških ali nevrovedenjskih sprememb, po opaženih dihalnih zvokih, apneji in hipoksiji. Ti učinki so se pojavili pri izpostavljenostih, ki so bile glede na AUC približno 1,8- do 7-krat tolikšne, kot so pri človeku izpostavljenosti pediatričnih bolnikov (v starosti od 9 do 15 let) ob odmerku 10 mg. Klinični pomen te ugotovitve za pediatrično populacijo ni povsem razjasnjen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinilalkohol (delno hidrolizirani)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
makrogol
lecitin (soja) (E322)
barvilo alura rdeče AC (E129)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

60 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Beli PVC-PVDC/aluminij pretisni omoti: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Prosojni PVC-PE-PVDC/aluminij pretisni omoti: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija ali prosojni pretisni omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija. Pakiranje z deljivimi pretisni omoti s posameznimi odmerki s 30 x 1 filmsko obloženo tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

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

H/21/02790/001-004

JAZMP-IB/005-28.11.2023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 2. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.11.2023