

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ambrisentan AOP 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ambrisentan AOP 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ambrisentan AOP 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

Ambrisentan AOP 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Ambrisentan AOP 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää noin 47,5 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,14 mg (soija)lesiitiiniä (E322) ja noin 0,02 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää noin 95 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,21 mg (soija)lesiitiiniä (E322) ja noin 0,41 mg alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ambrisentan AOP 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hennon vaaleanpunainen, neliönmuotoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”5” ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin pituus/leveys on noin 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”10” ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin pituus on noin 11,1 mm ja nimellinen leveys on noin 5,6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ambrisentan AOP on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluvien aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoitoon, mukaan lukien käyttö yhdistelmähoitona (ks. kohta 5.1). Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ambrisentaanimonoterapia

Ambrisentan AOP otetaan suun kautta. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen.

Ambrisentaani yhdessä tadalafiilin kanssa

Kun Ambrisentan AOP -valmistetta käytetään yhdessä tadalafiilin kanssa, Ambrisentan AOP -annos nostetaan 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Kliinisessä tutkimuksessa potilaat saivat 5 mg ambrisentaania vuorokaudessa ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos suurennettiin 10 mg:aan siedettävyydestä riippuen (ks. kohta 5.1). Kun lääkettä käytettiin yhdessä tadalafiilin kanssa, aloitusannos oli 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Siedettävyydestä riippuen tadalafiiliannos suurennettiin 40 mg:aan 4 viikon kuluttua ja ambrisentaaniannos suurennettiin 10 mg:aan 8 viikon kuluttua. Tämä toteutui yli 90 %:lla potilaista. Annoksia voitiin myös pienentää siedettävyydestä riippuen.

Käytettävissä olevat suppeat tiedot viittaavat siihen, että ambrisentaanihoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei liity pulmonaalihypertension pahenemista.

Ambrisentaaniannos on rajoitettava määrään 5 mg kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Kokemukset ambrisentaanin käytöstä potilaille, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), ovat vähäiset. Hoito on aloitettava varovasti näille potilaille, ja hoidossa on oltava erityisen varovainen, jos ambrisentaaniannos suurennetaan määrään 10 mg.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoimintaa

Ambrisentaania ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (joilla on maksakirroosi tai ei ole sitä). Maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa suurentavan ambrisentaanialtistusta (C_{max} ja AUC) johtuen siitä, että ambrisentaanin päämetaboliareitit ovat glukuronidaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappinesteen mukana. Siksi ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai kliinisesti merkittävästi kohonneet maksan aminotransferaasiarvot (yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan [upper normal limit, ULN] verrattuna, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Ambrisentaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdasta 5.3 saatavilla olevat tiedot nuorista eläimistä).

Antotapa

Tabletin nielemistä kokonaisena suositellaan, ja se voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. On suositeltavaa, että tablettia ei jaeta, murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä) (ks. kohta 4.2).

Maksan aminotransferaasien lähtöarvot (aspartaattiaminotransferaasi ASAT ja/tai alaniininaminotransferaasi ALAT) > 3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), johon voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambrisentaania ei ole tutkittu riittävästi hyöty-haittasuhteen arvioimiseksi WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden osalta.

Ambrisentaanin tehoa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu WHO:n toimintakykyluokkaan IV kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaitten osalta. Hoitoa, jota suositellaan taudin vaikeassa vaiheessa (esim. epoprostenolia), on harkittava, jos potilaan kliininen tila huononee.

Maksan toiminta

Pulmonaalihypertensiopotilailla on esiintynyt maksan toiminnan poikkeavuuksia.

Autoimmuunihepatiittiin liittyvät tapaukset, kuten perussairautena sairastetun autoimmuunihepatiitin mahdollinen paheneminen, maksavaurio ja mahdollisesti hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua, on havaittu ambrisentaania käytettäessä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi maksan aminotransferaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) on mitattava ennen ambrisentaanihoidon aloittamista, ja hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla ALAT- ja/tai ASAT-lähtöarvot ovat > 3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohta 4.3).

Maksavaurion merkkejä on seurattava potilailta, ja ALAT- ja ASAT-arvojen kuukausittaista seuranta suositellaan. Jos potilaalla ilmenee pysyvä selittämätön kliinisesti merkitsevä ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousuun liittyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus), ambrisentaanihoito on keskeytettävä.

Potilailla, joilla ei ilmene maksavaurion kliinisiä oireita tai keltaisuutta, ambrisentaanin aloittamista uudelleen voidaan harkita maksaentsyymiarvojen palaututtua normaalille tasolle. On suositeltavaa kääntyä maksasairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistihoidon (ERA), myös ambrisentaanin käyttöön, on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pienenemistä. Suurin osa pienentymisistä havaittiin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen hemoglobiinipitoisuus yleensä vakiintui. Hemoglobiinipitoisuuden keskimääräinen lasku lähtötasoon verrattuna (vaihteluväli 9–12 g/l [0,9–1,2 g/dl]) kesti pisimmillään neljänteen vuoteen asti alkuperäisvalmisteella tehdyssä avoimessa pitkäaikaisessa faasi III kliinisessä pivotaalitutkimuksessa. Alkuperäisvalmisteen kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.8).

Ambrisentaanihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia. Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvojen mittaamista suositellaan ambrisentaanihoidon aikana esimerkiksi kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen

määräajoin vallitsevan kliinisen käytännön mukaan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa havaitaan kliinisesti merkitsevää pienenemistä, ja muut syyt on suljettu pois, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Anemian ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 15 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä anemian ilmaantuvuus oli 7 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 11 %.

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Endoteliinireseptoriantagonistien, kuten ambrisentaanin, on havaittu aiheuttaneen perifeeristä turvotusta. Kliinisissä ambrisentaanitutkimuksissa havaittu perifeerinen turvotus oli useimmissa tapauksissa luonteeltaan lievää tai kohtalaista. Sitä saattaa esiintyä enemmän ja vakavampana 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä turvotusta raportoitiin useammin 10 mg:n ambrisentaaniannokseen liittyen (ks. kohta 4.8).

Alkuperäisvalmisteen markkinoille tulon jälkeen on saatu raportteja nesteen kerääntymisestä viikkojen kuluessa ambrisentaanihoidon aloittamisesta. Joissakin tapauksissa on tarvittu hoitoa diureetilla tai sairaalahoitoa nestetasapainon saamiseksi hallintaan tai dekompensoituneen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jos potilaalla on aikaisempi nesteylimäärä, se on hoidettava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti ennen ambrisentaanihoidon aloittamista.

Jos nestettä kertyy kliinisesti merkitsevästi ambrisentaanihoidon aikana riippumatta siitä, liittyykö siihen painonnousua vai ei, lisäarviointi syyn (kuten ambrisentaani tai taustalla oleva sydämen vajaatoiminta) selvittämiseksi on aloitettava. Mahdollinen erityishoidon tarve tai ambrisentaanihoidon keskeyttämisen tarve tulee arvioida. Perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 45 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli 38 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 28 %. Perifeeristä turvotusta esiintyi tavallisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentan AOP -hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei hoitoa edeltäneen raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. On harkittava kääntymistä naistentautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen, jos on epävarmuutta siitä, millaista ehkäisyneuvontaa yksittäiselle potilaalle tulisi antaa. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Keuhkolaskimoahtaus

Keuhkoedeemaa on raportoitu keuhkolaskimoahtaamaa sairastavilla potilailla vasodilatoivien lääkevalmisteiden, esim. endoteelireseptorin antagonistien, käytön yhteydessä. Siksi mahdollista keuhkolaskimoahtaamaa on epäiltävä, jos pulmonaalihypertensiopotilaille kehittyy akuutti keuhkoedeema ambrisentaanihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Apuaineet

Ambrisentan AOP -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Ambrisentan AOP -tabletit sisältävät atsoväriainetta alluranpunaista AC alumiinilakkaa (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ambrisentan AOP -tabletit sisältävät soijasta saatua lesitiiniä. Potilaan, joka on allerginen soijalle, ei pidä käyttää ambrisentaania (ks. kohta 4.3).

Ambrisentan AOP -tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ambrisentaani ei inhiboi eikä indusoi I tai II vaiheen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla prekliinisissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Siksi ambrisentaanin uskotaan muuttavan näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden kinetiikkaa vain vähän.

Ambrisentaanin mahdollista kykyä indusoida CYP3A4:n aktiivisuutta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset viittasivat siihen, ettei ambrisentaani indusoi CYP3A4-isoentsyymiä.

Siklosporiini A

Kun ambrisentaanin annossa terveille vapaaehtoisille saavutettiin vakaa tila ja sitä annettiin samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa, tämä johti kaksinkertaiseen altistumiseen ambrisentaanille. Tämä voi johtua siitä, että siklosporiini A estää ambrisentaanin farmakokinetiikkaan osallistuvia transporttereita ja metaboloivia entsyymejä. Siksi ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaaniannoksilla ei ollut vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole aiheellista muuttaa.

Rifampisiini

Rifampisiin (orgaanisten anionien kuljettajaproteiinin [OATP:n] estäjä, voimakas CYP3A- ja 2C19-entsyymien indusoiija, P-gp:n ja uridiinidifosfoglukuronosyyli transferaasien [UGT:en] indusoiija) samanaikaiseen antoon liittyi ohimenevä (noin kaksinkertainen) ambrisentaanin altistuksen kasvu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin aloitusannokset. Kahdeksanteen päivään mennessä rifampisiinin annolla vakaassa tilassa ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteriinin estäjät

Ambrisentaanin samanaikainen käyttö fosfodiesteriinin estäjän, joko sildenafilin tai tadalafilin, kanssa (molemmat ovat CYP3A4:n substraatteja) terveillä vapaaehtoisilla ei vaikuttanut fosfodiesteriinin estäjän tai ambrisentaanin farmakokinetiikkaan merkitsevästi (ks. kohta 5.2).

Muut kohdennetut pulmonaalihypertensiohoidot

Ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta yhdessä muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. prostanooidien ja liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien) kanssa ei ole erikseen tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pulmonaalihypertensiotilailta (ks. kohta 5.1). Tiedossa olevien biotransformaatiotietojen perusteella valmisteella ei ole odotettavissa erityisiä yhteisvaikutuksia liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien eikä prostanooidien kanssa (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä näiden lääkkeiden kanssa ei kuitenkaan ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Kun ambrisentaania annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kliinisessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille, joilla vakaa tila oli saavutettu, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta kerta-annoksena annetun oraalisen ehkäisyvalmisteen (yhdistelmävalmisteena etinyyliestradiolia ja noretisteronia) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Tämän farmakokineettisen tutkimuksen perusteella ambrisentaanin ei odoteta merkitsevästi vaikuttavan altistumiseen estrogeenia tai progestogeenia sisältäville ehkäisyvalmisteille.

Varfariini

Ambrisentaani ei vaikuttanut varfariinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tai varfariinin antikoagulaatioaktiivisuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.2). Myöskään varfariinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin farmakokinetiikkaan. Lisäksi ambrisentaanilla ei ollut kokonaisvaikutusta varfariinityypin antikoagulantin viikkoannokseen, protrombiiniaikaan (PT) ja INR-arvoon (international normalized ratio) potilailta.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia (voimakas CYP3A4:n inhibiittori) annettiin ja vakaa tila oli saavutettu, se ei johtanut kliinisesti merkitsevään altistumisen lisääntymiseen ambrisentaanille (ks. kohta 5.2).

Ambrisentaanin vaikutus ksenobioottien transporttereihin

Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla annettuna ambrisentaani ei vaikuta inhiboivasti ihmisen transporttereihin kuten P-glykoproteiiniin (P-gp), rintasyöpäresistenssiproteiiniin (BCRP), monilääkeresistenssiproteiinin isoentsyymi-2:een (MRP2), sappisuolojen kuljettajaan (BSEP), orgaanisten anionien kuljettaproteiineihin (OATP1B1 ja OATP1B3) tai natriumriippuvaiseen taurokolaatti kotransportteriin (NTCP) *in vitro*.

Ambrisentaani on P-gp-välitteisen effluksin substraatti.

In vitro -tutkimukset rotan maksasoluilla osoittivat myös, että ambrisentaani ei indusoinut P-gp-, BSEP-tai MRP2-proteiinien ekspressiota.

Kun ambrisentaania annettiin terveille vapaaehtoisille vakaassa tilassa, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kerta-annoksena annetun digoksiinin (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain.

Raskaus

Ambrisentaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeet ovat osoittaneet ambrisentaanin olevan teratogeenista. Ihmisistä ei ole kokemusta.

Ambrisentaania käyttäville naisille on kerrottava sikiövaurion riskistä. Vaihtoehtoinen hoito on aloitettava, jos raskaus todetaan (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ambrisentaani ihmisen rintamaitoon. Ambrisentaanin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Siksi imetys on vasta-aiheista ambrisentaania saaville naisille (ks. kohta 4.3).

Miesten hedelmällisyys

Pitkäkestoiseen endoteliinireseptoriantagonistihoidon, myös ambrisentaaniin, on yhdistetty tubulaarisen atrofian kehittyminen kiveksiin urospuolisille eläimille (ks. kohta 5.3). Vaikka kliinisessä tutkimuksessa ei saatu selvää näyttöä ambrisentaanin haitallisesta vaikutuksesta siemennesteen määrään pitkäkestoisessa altistuksessa, jatkuvaan ambrisentaanin antoon liittyy muutoksia spermatogeneesin merkkiaineissa. Plasman inhibiini B -pitoisuuden pienenemistä ja plasman FSH-pitoisuuden suurenemista havaittiin. Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta, mutta spermatogeneesin heikkenemistä ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa pitkäkestoiseen ambrisentaanin antoon ei liittynyt muutosta plasman testosteronipitoisuudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ambrisentaanilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja ambrisentaanin haittavaikutukset (kuten verenpaineen lasku, huimaus, heikotus, uupumus) on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan suoriutumista tehtävissä, jotka vaativat arviointikykyä, motorisia tai kognitiivisia taitoja (ks. kohta 4.8). Potilaiden on tiedostettava, kuinka ambrisentaani vaikuttaa heihin ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Monoterapiana ja/tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytetyn ambrisentaanin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200:lla pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla (ks. kohta 5.1). 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa esiintyneet haittavaikutukset on esitetty alla elinryhmittäin haittavaikutuksen yleisyyden mukaan. Alla esitetään myös tiedot pidempikestoisista ei-lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Pitkäaikaisessa käytössä tai ambrisentaanin ja talafiliin yhteiskäytössä ei havaittu aiemmin toteamattomia haittavaikutuksia. Pidemmissä kontrolloimattomissa tutkimuksissa (keskimääräinen havaintoaika 79 viikkoa) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Alkuperäisvalmisteen tavanomaisesta lääketurvatoiminnasta saadut tiedot on esitetty taulukossa.

Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen ja päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni) olivat yleisimmät ambrisentaanin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista. Suuremmalla 10 mg:n annoksella näitä haittoja ilmeni useammin, ja perifeerinen turvotus oli lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeampaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Taulukointi haittavaikutuksista

Ilmaantuvuus on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa ilmaantuvuusluokka on suuremman ambrisentaaniannoksen mukainen. Esiintymistiheys ei ota huomioon muiden tekijöiden osuutta, kuten vaihtelua tutkimusten kestoissa, potilaan terveydentilaa ja potilaan ominaispiirteitä lähtötasolla. Kliinisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutusten ilmaantuvuudet eivät välttämättä kuvasta haittojen ilmaantuvuutta normaalin kliinisen hoidon aikana. Kussakin ilmaantuvuusryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavuuden perusteella.

| | Ambrisentaani (faasin III pivotaalitutkimusten ja markkinoilletulon jälkeen tehtyjen tutkimusten yhdistetty analyysi) | Ambrisentaani (yhdistetty ja jatkotutkimus) | Yhdessä talafiliin kanssa |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Veri ja imukudos</i> | | | |
| Anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo) | Yleinen ¹ | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | |
| Yliherkkyysoireet (kuten angioedeema, ihottuma, kutina) | Melko harvinainen | Yleinen | Yleinen |
| <i>Hermosto</i> | | | |
| Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni) | Hyvin yleinen ² | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Huimaus | Yleinen ³ | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| <i>Silmät</i> | | | |
| Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen | Tuntematon ⁴ | Yleinen | Yleinen |

| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Tinnitus | Ei ilmoitettu | Ei ilmoitettu | Yleinen |
| Äkillinen kuulon heikkeneminen | Ei ilmoitettu | Ei ilmoitettu | Melko harvinainen |
| <i>Sydän</i> | | | |
| Sydämen vajaatoiminta | Yleinen ⁵ | Yleinen | Yleinen |
| Sydämentykytys | Yleinen | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| <i>Verisuonisto</i> | | | |
| Hypotensio | Yleinen ³ | Yleinen | Yleinen |
| Punastuminen | Yleinen | Yleinen | Hyvin yleinen |
| Synkopee | Melko harvinainen ³ | Yleinen | Yleinen |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | | | |
| Nenäverenvuoto | Yleinen ³ | Yleinen | Yleinen |
| Hengenahdistus | Yleinen ^{3,6} | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Ylähengitysteiden (esim. nenä, sinus) tukkoisuus, sinuiitti, nenänielun tulehdus, nuha | Yleinen ⁷ | | |
| Nenänielun tulehdus | | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Sinuiitti, nuha | | Yleinen | Yleinen |
| Nenän tukkoisuus | | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | | | |
| Pahoinvointi, oksentelu, ripuli | Yleinen ³ | | |
| Pahoinvointi | | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Oksentelu | | Yleinen | Hyvin yleinen |
| Ripuli | | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Vatsakipu | Yleinen | Yleinen | Yleinen |
| Ummetus | Yleinen | Yleinen | Yleinen |
| <i>Maksa ja sappi</i> | | | |
| Maksavaurio (ks. kohta 4.4) | Melko harvinainen ^{3,8} | Ei ilmoitettu | Ei ilmoitettu |
| Autoimmuunihepatiitti (ks. kohta 4.4) | Melko harvinainen ^{3,8} | Ei ilmoitettu | Ei ilmoitettu |
| Kohonneet maksan transaminaasiarvot | Yleinen ³ | Ei ilmoitettu | Ei ilmoitettu |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | | | |
| Ihottuma | Ei ilmoitettu | Yleinen ⁹ | Yleinen ⁹ |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | | | |
| Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen elimistöön | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |
| Rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa | Yleinen | Yleinen | Hyvin yleinen |
| Voimattomuus | Yleinen ³ | Yleinen | Yleinen |
| Uupumus | Yleinen ³ | Hyvin yleinen | Hyvin yleinen |

¹ Katso kohta ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”.

² Päänsärkyä esiintyi useammin, kun ambrisentaania annettiin 10 mg.

³ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan ja yleisyys perustuu saatuun kokemukseen lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

⁴ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan.

⁵ Suurimpaan osaan raportoituista sydämen vajaatoimintatapauksista liittyi nesteretentiota.

Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan, yleisyys perustuu tilastolliseen mallintamiseen lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista.

⁶ Tapauksia hengenahdistuksen pahenemisesta, joiden etiologia on epäselvä, on raportoitu pian ambrisentaanihoidon aloittamisen jälkeen.

⁷ Nenän tukkoisuuden ilmaantuvuus riippui ambrisentaaniannoksesta hoidon aikana.

⁸ Ambrisentaanihoidon aikana on raportoitu autoimmuunihepatiittitapauksia, mukaan lukien tapauksia autoimmuunihepatiitin pahenemisesta sekä maksavaurioita.

⁹ Termi ihottuma kattaa punoittavan ihottuman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Pienentynyt hemoglobiiniarvo

Alkuperäisvalmisteen kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.4). Hemoglobiiniarvon pienenemistä (anemiaa) ilmeni useammin 10 mg:n ambrisentaaniannoksella. 12 viikkoa kestäneiden III vaiheen kliinisten tutkimusten aikana hemoglobiinin keskiarvot pienenevät ambrisentaaniryhmien potilailla. Tämä havaittiin jo neljännellä viikolla -8,3 g/l (0,83 g/dl). Keskimääräiset muutokset lähtötasolta näyttivät tasoittuvan seuraavien kahdeksan viikon aikana. Kokonaisuudessaan 17 potilaalla (6,5 %) ambrisentaanihoitoryhmässä hemoglobiiniarvo laski $\geq 15\%$ lähtötasolta ja alle normaalin arvon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kautta [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemusta pulmonaalihypertensiota sairastavista potilaista, jotka olisivat saaneet ambrisentaania yli 10 mg:n vuorokausiannoksina, ei ole. Terveillä vapaaehtoisilla 50 mg:n tai 100 mg:n kerta-annokseen (5–10-kertainen suositusten mukaiseen maksimiannokseen verrattuna) liittyi päänsärkyä, punastumista, huimausta, pahoinvointia ja nenän tukkoisuutta.

Vaikutusmekanismista johtuen ambrisentaanin yliannostus voisi mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota (ks. kohta 5.3). Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoitoa. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX02

Vaikutusmekanismi

Ambrisentaani on suun kautta otettuna aktiivinen, propionihappoluokkaan kuuluva endoteliini A (ET_A)-selektiivinen endoteliinireseptoriantagonisti. Endoteliinillä on merkittävä osa pulmonaalihypertension patofysiologiassa.

Ambrisentaani on voimakas (Ki 0,016 nM) ja erittäin selektiivinen ET_A-reseptorin antagonisti (selektiivisyys ET_A-reseptoriin noin 4000-kertainen verrattuna ET_B-reseptoriin).

Ambrisentaani salpaa ET_A-reseptorialatyyppejä. Näitä reseptoreita on pääasiassa verisuonten sileälihassoluissa ja sydänlihassoluissa. Salpaus estää endoteliinin välittämän toisiolähetinjärjestelmän aktivoitumisen. Aktivoituminen johtaa vasokonstriktioon ja sileälihassolujen lisääntymiseen.

Ambrisentaanin selektiivisyys ET_A-reseptoreihin on suurempi kuin ET_B-reseptoreihin. Siksi ET_B-reseptoreiden välittämän vasodilataattoreiden (typpioksidin ja prostasykliinin) tuotannon odotetaan säilyvän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi keskeistä satunnaistettua, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitua, faasin III monikeskustutkimusta tehtiin. Ensimmäisessä tutkimuksessa, johon osallistui 201 potilasta, verrattiin ambrisentaaniin 5 mg:n ja 10 mg:n annosta lumelääkkeeseen. Toisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 192 potilasta, verrattiin ambrisentaania annoksilla 2,5 mg ja 5 mg lumelääkkeeseen. Kummassakin tutkimuksessa ambrisentaani lisättiin potilaiden tuki-/peruslääkitykseen, johon saattoi kuulua digoksiini, antikoagulantteja, diureetteja, happea ja vasodilatoreita (kalsiumkanavan salpaajia, ACE:n estäjiä). Tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli idiopaattinen tai sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (PAH-CTD). Suurimmalla osalla potilaista oli WHO:n toimintakykyluokan II (38,4 %) tai luokan III (55,0 %) oireita. Potilaita, joilla oli maksasairaus (maksakirroosi tai kliinisesti merkittävästi nousseet aminotransferaasiarvot) tai muu pulmonaalihypertensioon kohdennettu hoito (esim. prostanoidihoito), ei otettu tutkimukseen. Näissä tutkimuksissa ei arvioitu hemodynaamisia parametreja.

Faasin III tutkimuksissa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin kuormituksen siedon parantuminen lähtötilanteesta viikkoon 12. Se arvioitiin kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa (6MWD) tapahtuneena muutoksena. Molemmissa tutkimuksissa ambrisentaanihoito paransi merkittävästi kuuden minuutin kävelytestin tuloksia kaikilla ambrisentaaniannoksilla.

Verrattuna lähtötasoon viikolla 12 lumekorjattu paraneminen kuuden minuutin kävelymatkan keskiarvoissa oli 30,6 m (95 %:n luottamusväli 2,9–58,3; p = 0,008) ensimmäisessä tutkimuksessa ja 59,4 m (95 %:n luottamusväli 29,6–89,3; p < 0,001) 5 mg:aa saaneilla potilailla toisessa tutkimuksessa. Ensimmäisessä tutkimuksessa 10 mg:n annosta saaneilla potilailla viikolla 12 kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu paraneminen oli keskimäärin 51,4 m (95 %:n luottamusväli 26,6–76,2; p < 0,001).

Faasin III tutkimuksista tehtiin ennalta määritetty yhdistetty analyysi. Kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu piteneminen oli 44,6 m (95 %:n luottamusväli 24,3–64,9 m; p < 0,001) 5 mg:n annoksella ja 52,5 m (95 %:n luottamusväli 28,8–76,2 m; p < 0,001) 10 mg:n annoksella.

Toisessa tutkimuksessa (yhdistetyt annosryhmät) ambrisentaanihoito viivästytti merkittävästi kliinisen tilan huononemista pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001). Riskisuhteessa nähtiin 80 %:n lasku (95 %:n luottamusväli 47–92 %). Kliinisen tilan huononemiseen otettiin mukaan mm. kuolema, keuhkonsiirto, sairaalaan joutuminen pulmonaalihypertension vuoksi, atriaalinen septostomia, muiden pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden lisääminen ja ennaikainen hoidon keskeyttämistarve. Fyysisen suorituskyvyn SF-36 Health Survey -asteikon mukaan yhdistetyissä annosryhmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä kasvu (3,41 ± 6,96) verrattuna lumelääkkeeseen (-0,20 ± 8,14; p = 0,005). Ambrisentaanihoito johti tilastollisesti merkitsevään Borg Dyspnea -indeksiin (BDI) paranemiseen viikolla 12 (lumekorjattu BDI-arvo oli -1,1 [95 %:n luottamusväli -1,8–0,4; p = 0,019, yhdistetyt annosryhmät]).

Pitkäaikaistulokset

Ensimmäiseen ja toiseen tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat halutessaan osallistua avoimeen pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen (n = 383). Yhdistetty keskimääräinen altistus kesti noin 145 ± 80 viikkoa. Pitkäaikaisin altistus kesti noin 295 viikkoa. Tämän tutkimuksen pääasialliset ensisijaiset päätetapahtumat olivat ambrisentaanin pitkäaikaiseen altistukseen liittyvien haittavaikutusten ilmeneminen ja vakavuus, mukaan lukien maksan toimintakokeiden arvot seerumissa. Tässä pitkäaikaisessa ambrisentaanialtistustutkimuksessa havaitut turvallisuuslöydökset olivat yleisesti yhdenmukaisia 12 viikkoa kestäneiden lumekontrolloitujen tutkimusten havaintojen kanssa.

Havaittu eloonjäämisen todennäköisyys ambrisentaania saaneilla tutkittavilla (yhdistetyt ambrisentaaniannosryhmät) oli ensimmäisenä vuotena 93 %, toisena vuotena 85 % ja kolmantena vuotena 79 %.

Avoimessa tutkimuksessa (maksan toimintakokeita koskenut turvallisuustutkimus) arvioitiin ambrisentaanin vaikutusta seerumin aminotransferaasipitoisuuksien nousuun 36 potilaalla, jotka olivat aiemmin lopettaneet hoidon toisella endoteliinireseptoriantagonistilla aminotransferaasiarvojen poikkeavuuksien vuoksi. Keskimäärin 53 ambrisentaanihoitoviikon aikana kenellekään osallistuneista potilaista ei vahvistettu seerumin ALAT-arvon olevan yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan, joka olisi vaatinut pysyvää hoidon lopettamista. Hoidon aikana ambrisentaanin annosta lisättiin 5 mg:sta 10 mg:aan 50 %:lla potilaista.

Kaikissa faasin II ja III tutkimuksissa (ja niihin liittyvissä avoimissa jatkotutkimuksissa) seerumin aminotransferaasien poikkeavuuksia yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan esiintyi kumulatiivisesti 17:lla 483 tutkimuspotilaasta, kun keskimääräinen altistusaika oli 79,5 viikkoa. Tämä vastaa 2,3 tapausta 100 ambrisentaanipotilasvuotta kohti. Avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa kahden vuoden aikana seerumin aminotransferaasiarvojen nousun kehittymisriski yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan ($> 3 \times \text{ULN}$) oli 3,9 % ambrisentaanilla hoidetuilla potilailla.

Muu kliininen tieto

Faasin II tutkimuksessa havaittiin hemodynaamisten parametrien paranemista 29:llä pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla 12 viikon jälkeen. Keskimääräinen sydänindeksi nousi ja keuhkovaltimon keskipaine ja pienen verenkierron keskimääräinen ääreisvastus pienenivät ambrisentaanihoidolla.

Systolisen ja diastolisen verenpaineen laskua on raportoitu ambrisentaanihoidossa. Lumekontrolloiduissa 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa systolinen verenpaine laski lähtötasolta hoidon päättymiseen 3 mmHg ja diastolinen verenpaine 4,2 mmHg. Ambrisentaanilla hoidettaessa systolisen ja diastolisen verenpaineen keskimääräinen lasku säilyi pisimmillään neljä vuotta avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa ei ambrisentaanin tai sildenafilin todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi toistensa farmakokinetiikkaan. Lääkeyhdistelmä oli hyvin siedetty. Potilaita, jotka saivat samanaikaisesti ambrisentaania ja sildenafilia, oli 22 (5,7 %) jatkotutkimuksessa ja 17 (47 %) maksan toimintakokeita koskeneessa turvallisuustutkimuksessa. Muitakaan turvallisuusongelmia ei tunnistettu näiltä potilailta.

Kliininen teho yhdessä talafiliin kanssa

Kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, tapahtumalähtöisessä faasin 3 monikeskustutkimuksessa verrattiin ensilinjan hoitona käytetyn ambrisentaani- ja talafiliilyhdistelmähoidon tehoa ambrisentaanimonoterapian ja talafiliimonoterapian tehoon. Tutkimuksen 500 aiemmin hoitamaton pulmonaalihypertensiopotilasta satunnaistettiin näihin hoitoryhmiin suhteessa 2:1:1. Kukaan ei saanut pelkkää lumelääkettä. Ensisijaisessa analyysissä yhdistelmähoitoryhmää verrattiin yhdistettyihin monoterapiaryhmiin. Lisäksi tehtiin tutkimusta tukevia vertailuja, joissa

yhdistelmähoitoryhmää verrattiin erikseen kumpaankin monoterapiaryhmään. Potilaat, joilla oli merkittävä anemia, nesterenttiota tai harvinaisia verkkokalvosairauksia, suljettiin pois tutkijoiden arvioinnin mukaisesti. Potilaat, joiden ALAT- ja ASAT-arvot olivat lähtötilanteessa yli 2 x ULN (viitearvojen ylärajan), suljettiin myös pois.

Lähtötilanteessa 96 % potilaista ei ollut saanut aiemmin mitään pulmonaalihypertensiospesifistä hoitoa. Mediaaniaika diagnoosista tutkimukseen ottoon oli 22 vuorokautta. Potilaat saivat aluksi 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafilia. Jos siedettävyysoongelmia ei ollut, tadalafiliannos titrattiin 40 mg:aan viikolla 4 ja ambrisentaaniannos 10 mg:aan viikolla 8. Kaksoissokkoutetun yhdistelmähoidon mediaanikesto oli yli 1,5 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumiseen, joka määriteltiin seuraavasti:

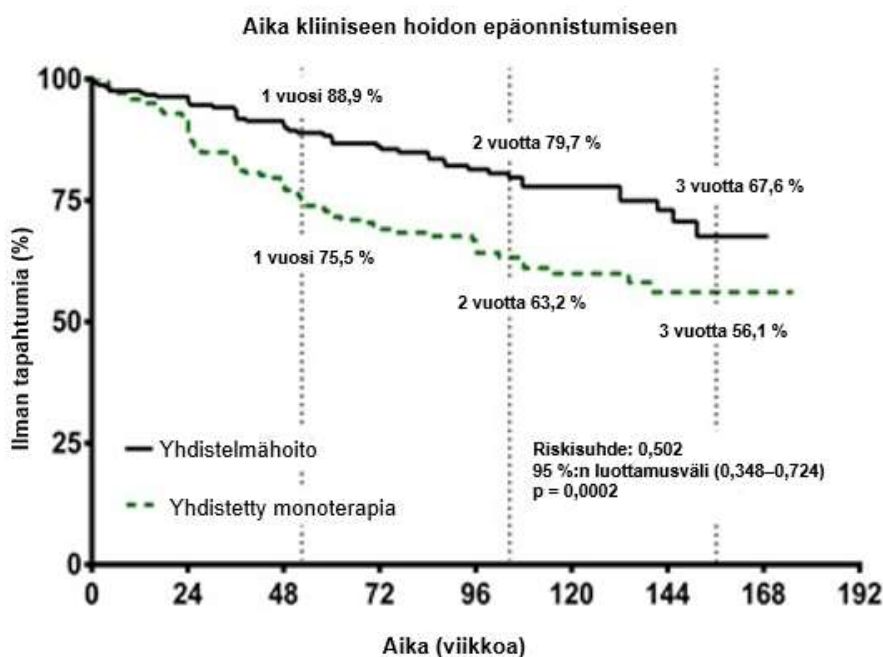
- kuolema tai
- sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi
- taudin eteneminen
- riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste.

Potilaiden keski-ikä oli 54 vuotta (keskihajonta 15; vaihteluväli 18–75 vuotta). Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa II (31 %) tai III (69 %). Tutkimusaineistossa pulmonaalihypertension yleisin syy oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio (56 %). Seuraavaksi yleisimmät syyt olivat sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (37 %), lääkkeisiin, päihteisiin tai toksiineihin liittyvä pulmonaalihypertensio (3 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio (2 %) ja HIV (2 %). Potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II tai III, 6 minuutin kävelymatkan keskiarvo oli lähtötilanteessa 353 metriä.

Hoidon päätetapahtumat

Yhdistelmähoito pienensi riskiä hoidon epäonnistumiseen viimeiseen arviointikäyntiin mennessä 50 % (riskisuhde [HR] 0,502; 95 %:n luottamusväli 0,348–0,724; $p = 0,0002$) verrattuna yhdistettyihin monoterapiaryhmiin (kuva 1 ja taulukko 1). Hoidon vaikutus näkyi etenkin sairaalahoitojen vähenemisenä 63 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä. Vaikutus tuli esiin varhain ja oli pitkäkestoinen. Yhdistelmähoidon teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen verrattuna yksittäisiin monoterapiaryhmiin sekä iän, etnisen taustan, maantieteellisen alueen ja etiologian (idiopaattinen/perinnöllinen pulmonaalihypertensio ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio) mukaan määritellyissä alaryhmissä. Vaikutus oli merkitsevä sekä toimintakykyluokassa II että luokassa III.

Kuva 1



| Riskiryhmän potilaiden lkm | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Yhdistelmähoito | 253 | 229 | 186 | 145 | 106 | 71 | 36 | 4 | |
| Yhdistetty monoterapia | 247 | 209 | 155 | 108 | 77 | 49 | 25 | 5 | |

Taulukko 1

| | Ambrisentaani + tadalafilii (N = 253) | Yhdistetyt monoterapia-ryhmät (N = 247) | Ambrisentaani-monoterapia (N = 126) | Tadalafilii-monoterapia (N = 121) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Aika ensimmäiseen kliiniseen hoiton epäonnistumistapahtumaan (vahvistetut tapahtumat) | | | | |
| Kliininen hoidon epäonnistuminen, määrä (%) | 46 (18 %) | 77 (31 %) | 43 (34) | 34 (28) |
| Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) | | 0,502 (0,348–0,724) | 0,477 (0,314–0,723) | 0,528 (0,338–0,827) |
| p-arvo, log-rank-testi | | 0,0002 | 0,0004 | 0,0045 |
| Ensimmäinen kliininen hoidon epäonnistumistapahtuma tapahtumatyypeittäin (vahvistetut tapahtumat) | | | | |
| Kuolema (kaikki syyt) | 9 (4 %) | 8 (3 %) | 2 (2) | 6 (5) |
| Sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi | 10 (4 %) | 30 (12 %) | 18 (14) | 12 (10) |
| Taudin eteneminen | 10 (4 %) | 16 (6 %) | 12 (10) | 4 (3) |
| Riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste | 17 (7 %) | 23 (9 %) | 11 (9) | 12 (10) |
| Aika ensimmäiseen sairaalahoitoon pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi (vahvistetut tapahtumat) | | | | |
| Ensimmäinen sairaalahoito, määrä (%) | 19 (8 %) | 44 (18 %) | 27 (21 %) | 17 (14 %) |
| Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) | | 0,372 | 0,323 | 0,442 |
| p-arvo, log-rank-testi | | 0,0002 | < 0,0001 | 0,0124 |

Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaiset päätetapahtumat testattiin:

Taulukko 2

| Toissijaiset päätetapahtumat (muutos lähtötilanteesta viikolle 24) | Ambrisentaani + tadalafiili | Yhdistetyt monoterapia-ryhmät | Ero ja luottamusväli | p-arvo |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| NT-proBNP (arvon alenema, %) | -67,2 | -50,4 | ero, % -33,8; 95 %:n luottamusväli: -44,8 – -20,7 | p < 0,0001 |
| Tyydyttävä kliininen vaste viikolla 24, % potilaista | 39 | 29 | Ristitulosuhde (OR) 1,56; 95 %:n luottamusväli: 1,05–2,32 | p = 0,026 |
| 6 minuutin kävelymatka (metriä, mediaanimuutos) | 49,0 | 23,8 | 22,75 m; 95 %:n luottamusväli: 12,00–33,50 | p < 0,0001 |

Idiopaattinen keuhkofibroosi

On tehty tutkimus 492:lla idiopaattista keuhkofibroosia (IPF) sairastavalla potilaalla (ambrisentaani N = 329, lume N = 163), joista 11 %:lla oli sekundaarinen pulmonaalihypertensio (WHO:n ryhmä 3). Tutkimus lopetettiin alkuvaiheessa, kun huomattiin, että tehoa koskevaa primaarista päätetapahtumaa ei voitaisi saavuttaa (ARTEMIS-IPF-tutkimus). Ambrisentaaniryhmässä havaittiin 90 (27 %) IPF:n pahenemista (mukaan lukien sairaalahoitoon ottamiset hengitysvaikeuksien takia) tai kuolemaa verrattuna 28 tapahtumaan (17 %) lumeryhmässä. Siksi ambrisentaanin käyttö on vasta-aiheista IPF:ä sairastaville potilaille, joilla sairauteen voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ambrisentaani imeytyy ihmisellä nopeasti. Suun kautta otettuna ambrisentaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan tyypillisesti noin 1,5 tunnissa sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen. C_{max} - ja pitoisuuden plasmassa aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvavat terapeuttisella alueella suhteessa annokseen annoksen kasvaessa. Vakaa tila saavutetaan yleensä neljässä vuorokaudessa toistuvassa annostelussa.

Ruolan vaikutusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla siten, että ambrisentaania annettiin sekä paastotilassa että runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. C_{max} -arvo pieneni 12 %, kun taas AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tämä huippupitoisuuden pieneminen ei ole kliinisesti merkitsevää, joten ambrisentaanin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Ambrisentaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* keskimäärin 98,8 % ambrisentaanista sitoutui plasman proteiineihin ja pitoisuudesta riippumatta pitoisuuden ollessa 0,2-20 mikrog/ml välillä. Ambrisentaani sitoutuu pääasiassa albumiiniin (96,5 %) ja vähemmässä määrin happamaan alfa₁-glykoproteiiniin.

Punaisissa verisoluissa ambrisentaania on vähän; keskimääräinen veri-plasma-suhde on miehillä 0,57 ja naisilla 0,61.

Biotransformaatio

Ambrisentaani on endoteliinireseptoriantagonisti (propionihappojohdos), joka ei kuulu sulfonamideihin.

Ambrisentaani glukuronoituu useiden UGT-isoentsyymien (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) vaikutuksesta muodostaen ambrisentaaniglukuronidia (13 %). Ambrisentaani metaboloituu myös oksidatiivisesti CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP3A5- ja CYP2C19-entsyymien vaikutuksesta muodostaen 4-hydroksimetyyliambrisentaania (21 %), joka glukuronoituu edelleen 4-hydroksimetyyliambrisentaaniglukuronidiksi (5 %). 4-hydroksimetyyliambrisentaanin affiniteetti ihmisen endoteliinireseptoreihin on 65 kertaa pienempi kuin ambrisentaanilla. Siksi plasmassa havaituilla 4-hydroksimetyyliambrisentaanin pitoisuuksilla (noin 4 % verrattuna kanta-aineeseen) ei odoteta olevan osuutta ambrisentaanin farmakologiseen vaikutukseen.

In vitro -tutkimustiedot osoittavat, että 300 mikromoolin pitoisuus ambrisentaania aiheutti enintään 50-prosenttisen inhibition UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9-, UGT2B7- (enintään 30 %) entsyymien tai sytokromi P450 -entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (enintään 25 %) aktiivisuuteen. Ambrisentaani ei vaikuta kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla inhiboivasti humaanitransporttereihin, kuten P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai NTCP *in vitro*. Ambrisentaani ei myöskään indusoinut MRP2-, P-gp- tai BSEP-proteiinien ekspressiota rotan maksasoluissa. Kaiken kaikkiaan *in vitro* -tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (plasman C_{max} -pitoisuus enintään 3,2 mikromoolia) ambrisentaanilla ei olisi vaikutusta UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9-, UGT2B7-entsyymeihin tai sytokromi P450 -entsyymeihin 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 tai BSEP-, BCRP-, P-gp-, MRP2-, OATP1B1/3- tai NTCP-transporttereihin.

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan tutkittiin 20 terveessä vapaaehtoisessa. Tutkimuksessa annettiin kerta-annos (25 mg) varfariinia ja mitattiin protrombiiniaika (PT) ja INR. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai -dynamiikkaan. Varfariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Sildenafilin (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta ambrisentaanin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan ja ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta sildenafiliin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 19 terveessä vapaaehtoisessa. Sildenafilin C_{max} -arvo nousi 13 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti ambrisentaanin kanssa. Sildenafilin, N-desmetyylisildenafilin ja ambrisentaanin farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu muita muutoksia. Sildenafilin C_{max} -arvon lievän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun tadalafiilin farmakokinetiikkaan ja tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun ambrisentaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 23 terveessä vapaaehtoisessa. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta tadalafiilin farmakokinetiikkaan. Tadalafiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveessä vapaaehtoisessa. Altistuminen ambrisentaanille mitattiin $AUC_{(0-inf)}$ - ja C_{max} -arvoina, jotka kasvoivat 35 % ja 20 %. On epätodennäköistä, että altistuksen muutoksella olisi kliinistä merkitystä. Siksi ambrisentaania voi käyttää ketokonatsolin kanssa samanaikaisesti.

Siklosporiini A:n toistuvan annostuksen (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vaikutusta ambrisentaanin (5 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan, kun vakaa tila oli saavutettu, sekä ambrisentaanin toistuvan annostuksen (5 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta siklosporiini A:n

(100-150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Ambrisentaanin C_{\max} -arvo suureni 48 % ja $AUC_{(0-t)}$ -arvo suureni 121 % toistuvien siklosporiini A-annosten annon yhteydessä. Näiden muutosten perusteella ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaanin annoksilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle, ja siklosporiini A:n annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa) akuutin ja toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveissä vapaaehtoisissa. Rifampisiinin aloitusannosten jälkeen havaittiin ohimenevä ambrisentaanin $AUC_{(0-t)}$ -arvon nousu (rifampisiinin ensimmäisten annosten jälkeen 121 % ja 116 % toisten annosten jälkeen), mikä luultavasti johtuu rifampisiinin aiheuttamasta OATP:n estymisestä. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen kahdeksanteen päivään mennessä, kun rifampisiinia annettiin toistuvasti. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg) toistuvan annostuksen vaikutusta digoksiinin (kerta-annoksen) farmakokinetiikkaan tutkittiin 15 terveessä vapaaehtoisessa. Toistuvat ambrisentaaniannokset johtivat lievään digoksiinin AUC_{0-last} -arvojen ja minimipitoisuuksien nousuun sekä digoksiinin C_{\max} -arvon kasvuun 29 %. Digoksiinialtistuksen lisääntymisellä toistuvien ambrisentaanin annosten annon yhteydessä ei katsota olevan kliinistä merkitystä, ja digoksiinin annosta ei ole aiheellista muuttaa (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 12 vuorokauden ajan) vaikutusta kerta-annoksena annetun etinyyliestradiolia (35 mikrog) ja noretisteronia (1 mg) sisältävän oraalisen ehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla naisilla. Etinyyliestradiolin C_{\max} - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvot pienenevät hiukan (8 % ja 4 %). Noretisteronin vastaavat arvot puolestaan suurenevät hieman, 13 % ja 14 %. Altistumisen muutokset etinyyliestradiolille tai noretisteronille olivat pieniä. On epätodennäköistä, että muutoksilla olisi kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ambrisentaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä pääasiassa sappeen metaboloituttuaan ensin maksassa ja/tai ekstrahepaattisesti. Noin 22 % suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta. 3,3 % annoksesta on muuttumatonta ambrisentaania. Puoliintumisaika plasmassa vaihtelee 13,6 tunnista 16,5 tuntiin.

Erytispotilasryhmät

Terveillä vapaaehtoisilla ja pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli tai ikä ei merkittävästi vaikuttanut ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ambrisentaani ei metaboloitu merkitsevästi munuaisissa tai erity munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä kovariaatti, joka vaikuttaa ambrisentaanin oraaliseen puhdistumaan. Oraalisen puhdistuman pieneneminen on kuitenkin vaatimatonta (20-40 %) potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Siksi sillä ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava potilailla, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Ambrisentaanin päämetaboliareitit ovat glukuronidaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappeen. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä altistusta (C_{\max} ja AUC) ambrisentaanille. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oraalisen puhdistuman osoitettiin vähenevän

bilirubiinipitoisuuden kohotessa. Bilirubiinipitoisuuden vaikutuksen suuruus on kuitenkin vaatimaton (verrattuna tyypilliseen potilaaseen, jolla bilirubiini on 10,3 mikromol/l [0,6 mg/dl], ja potilaalla, jolla bilirubiini on noussut arvoon 77,0 mikromol/l [4,5 mg/dl], olisi noin 30 % pienempi ambrisentaanin oraalinen puhdistuma). Ambrisentaanin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on maksan vajaatoimintaa (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä), ei ole tutkittu. Siksi ambrisentaanihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan toiminnanvajausta tai kliinisesti merkitsevä maksan aminotransferaasiarvojen nousu (> 3 x ULN, viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaisesta farmakologisesta luokkavaikutuksesta johtuen suuri kerta-annos ambrisentaania (esim. yliannostus) saattaa laskea valtimopainetta ja mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota ja oireita, jotka liittyvät vasodilataatioon.

Ambrisentaani ei inhiboi sappihappojen kuljetusta eikä ole ilmeisen maksatoksista.

Inflammaatioita ja muutoksia nenäontelon epiteelissä havaittiin annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti jyrsijöille altistuksella, joka oli ihmisen terapeutista altistusta pienempi. Lievää inflammatorista vastetta havaittiin koirissa annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti 20 kertaa suuremmalla altistuksella kuin potilailla havaitut altistukset.

Ambrisentaanilla hoidetuilla rotilla havaittiin nenäontelossa seualokeroston luun hyperplasiaa altistustasoilla, jotka vastasivat kolminkertaista altistusta kliiniseen AUC-arvoon verrattuna. Ambrisentaania saaneilla hiirillä tai koirilla ei havaittu nenän luiden hyperplasiaa. Muista yhdisteistä saadun kokemuksen perusteella seualuiden hyperplasia on rotalla tunnettu vaste nenätulehdukselle.

In vitro -testeissä nisäkkään soluilla ambrisentaani oli klastogeenista suurilla pitoisuuksilla. Ambrisentaanin mutageenisuudesta tai genotoksisista vaikutuksista ei saatu viitteitä bakteereilla tehdyssä testeissä tai kahdessa jyrsijöille tehdyssä *in vivo* -tutkimuksessa.

Karsinogeenisesta potentiaalista ei saatu viitteitä rotilla ja hiirillä kaksi vuotta kestäneissä oraalisisissä tutkimuksissa. Rintarauhasen hyvänlaatuiset fibroadenoomat lisääntyivät hieman vain suurimmilla annoksilla urosrotilla. Urosrotilla systeeminen altistuminen ambrisentaanille tällä annoksella (perustuu vakaan tilan AUC-arvoon) oli kuusinkertainen siihen nähden, mikä saavutettiin kliinisessä käytössä ihmisille antamalla 10 mg vuorokaudessa.

Oraalisissa toistuvien annosten toksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksissa urosrotilla ja -hiirillä havaittiin tubulaarista atrofiaa kiveksissä, joskus aspermiaan liittyen ilman turvallisuusmarginaalia. Muutokset kiveksissä eivät parantuneet täysin arvioitujen lääkkeettömien ajanjaksojen aikana. Koirilla tehdyissä 39 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu muutoksia kiveksissä, joissa altistus vastasi 35-kertaista altistumista ihmisen AUC-arvoon nähden. Rottauroksilla ambrisentaanin ei havaittu vaikuttavan siittiöiden liikkuvuuteen kaikilla tutkituilla annoksilla (ad 300 mg/kg/vuorokausi). Morfologisesti normaalien siittiöiden määrässä havaittiin pientä (< 10 %) laskua annoksella 300 mg/kg/vuorokausi, mutta ei annoksella 100 mg/kg/vuorokausi (yli yhdeksänkertainen kliininen altistus verrattuna normaalialtistukseen annoksella 10 mg/vuorokausi). Ambrisentaanin vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Ambrisentaanin on osoitettu olevan teratogeenista rotille ja kaneille. Alaleukaluun, kielen ja/tai suulaen epämuodostumia havaittiin kaikilla tutkituilla annoksilla. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin suurempi ilmaantuvuus koskien kammioväliseinäaukkoja, vartalon verisuonien kehityshäiriöitä, kilpirauhasen ja kateenkorvan poikkeavuuksia, kitaluun luutumista sekä napavaltimon sijaintia virtsarakon vasemmalla puolella oikean puolen sijasta. Teratogeenisuuden epäillään olevan endoteliinireseptoriantagonistien luokkavaikutus.

Ambrisentaanin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheesta imetyksen loppuun asti aiheutti haittavaikutuksia emon käyttäytymisessä ja jälkeläisten heikentyntä lisääntymiskykyä (pienet

kivekset ruumiinavauksessa) sekä lisäsi poikaskuolleisuutta. Annettu annos vastasi kolminkertaista altistusta AUC-arvoon nähden korkeimmalla ihmiselle suositellulla annoksella.

Nuorilla rotilla ambrisentaania annosteltiin suun kautta kerran päivässä syntymänjälkeisinä päivinä 7–26, -36 tai -62. Aivojen painon pienenemistä (-3 % – -8 %), johon ei liittynyt morfologisia tai neurobehavoraalisia muutoksia, esiintyi hengitysäänien, apnean tai hypoksian havaitsemisen jälkeen. Nämä vaikutukset esiintyivät noin 1,8–7-kertaisella altistuksella ihmislasten (9–15-vuotiaiden) 10 mg:n altistukseen verrattuna AUC-arvoon perustuen. Täyttä ymmärrystä tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä pediatriiselle populaatiolle ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Lesitiini (soija) (E322)
Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Valkoinen PVC-PVDC/alumiiniläpipainopakkaus: Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä tabletit alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä valolle.

Läpinäkyvä PVC-PE-PVDC/alumiiniläpipainopakkaus: Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus tai läpinäkyvä PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.
Yksittäispakatusta läpipainopakkauksessa 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f
1160 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 36984
10 mg: 36985

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2020

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ambrisentan AOP 5 mg filmdragerade tabletter
Ambrisentan AOP 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ambrisentan AOP 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ambrisentan.

Ambrisentan AOP 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg ambrisentan.

Hjälpämnen med känd effekt

Ambrisentan AOP 5 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller cirka 47,5 mg laktos (som monohydrat), cirka 0,14 mg lecitin (soja) (E322) och cirka 0,02 mg Allurarött AC aluminiumlack (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller cirka 95 mg laktos (som monohydrat), cirka 0,21 mg lecitin (soja) (E322) och cirka 0,41 mg Allurarött AC Aluminiumlack (E129).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ambrisentan AOP 5 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, fyrkantig, konvex, filmdragerad tablett med "5" präglat på ena sidan och är slät på den andra sidan med en längd/bredd på cirka 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rektangulär, bikonvex, filmdragerad tablett med "10" präglat på ena sidan och är slät på den andra sidan med en längd på cirka 11,1 mm och en bredd på cirka 5,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Ambrisentan som monoterapi

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

Ambrisentan i kombination med tadalafil

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

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

Begränsade data visar att en plötslig utsättning av ambrisentan inte är associerad med rebound-effekter i form av försämring av PAH.

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

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Graviditet (se avsnitt 4.6).
Kvinnor i fertil ålder som inte använder ett tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).
Amning (se avsnitt 4.6).
Kraftigt nedsatt leverfunktion (med eller utan cirros) (se avsnitt 4.2).
Utgångsvärden för leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT)) >3xULN (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Idiopatisk pulmonell fibros (IPF), med eller utan sekundär pulmonell hypertension (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Leverfunktion

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

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

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

Hemoglobinkoncentration

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

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

Vätskeretention

Perifera ödem har observerats med ERA inklusive ambrisentan. De flesta fall av perifert ödem i kliniska studier med ambrisentan var lindriga till måttliga, men biverkningen kan förekomma oftare

och vara svårare hos patienter ≥ 65 år. Perifert ödem har rapporterats oftare med 10 mg ambrisentan i kliniska korttidsstudier (se avsnitt 4.8).

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

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

Kvinnor i fertil ålder

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

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

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

Samtidig användning av andra läkemedel

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

Hjälpämnen

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

Ambrisentan AOP tabletter innehåller azofärgämnet Allurarött AC aluminiumlack (E129), vilket kan ge allergiska reaktioner.

Ambrisentan AOP tabletter innehåller lecitin ursprungligen från soja. Om en patient är överkänslig mot soja får ambrisentan inte användas (se avsnitt 4.3).

Ambrisentan AOP tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Ciklosporin A

Steady-state-samadministrering av ambrisentan och ciklosporin A till friska frivilliga resulterade i en 2-faldig ökning av exponeringen för ambrisentan. Detta kan bero på ciklosporin A:s hämning av

transportörer och metabola enzymer involverade i farmakokinetiken för ambrisentan. Av den anledningen ska dosen av ambrisentan begränsas till 5 mg en gång dagligen vid samadministrering med ciklosporin A (se avsnitt 4.2). Multipla doser av ambrisentan hade ingen effekt på exponeringen för ciklosporin A och ingen dosjustering av ciklosporin A är befogad.

Rifampicin

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

Fosfodiesterashämmare

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

Andra riktade PAH-behandlingar

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

Orala preventivmedel

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

Warfarin

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

Ketokonazol

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

Effekten av ambrisentan på xenobiotiska transportörer

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

Ambrisentan är ett substrat för Pgp-medierat utflöde.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Manlig fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för ambrisentan som monoterapi och/eller i kombinationsbehandling har utvärderats i kliniska studier med över 1 200 patienter med PAH (se avsnitt 5.1). Biverkningar som identifierats i data från 12 veckors placebokontrollerade kliniska studier redovisas nedan efter organsystem och frekvens. Data från ej placebokontrollerade kliniska långtidsstudier redovisas också nedan. Inga tidigare okända biverkningar identifierades vid långtidsbehandling eller för ambrisentan vid kombinationsbehandling med tadalafil. Vid längre observation i okontrollerade studier (observation under i genomsnitt 79 veckor) liknade säkerhetsprofilen den som iaktogs i korttidsstudierna. Data från rutinmässig biverkningsbevakning på originalläkemedlet är också inkluderad.

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

Tabell över biverkningar

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

| | Ambrisentan (kombinerad analys av pivotala fas 3-studier och studier efter marknadsintroduktion) | Ambrisentan (kombination och förlängnings- studie) | Kombination med tadalafil |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | | | |
| Anemi (sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit) | Vanliga ¹ | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| <i>Immunsystemet</i> | | | |
| Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, utslag, klåda) | Mindre vanliga | Vanliga | Vanliga |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | | | |
| Huvudvärk (även sinushuvudvärk, migrän) | Mycket vanliga ² | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Yrsel | Vanliga ³ | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| <i>Ögon</i> | | | |
| Dimsyn, nedsatt syn | Ingen känd frekvens ⁴ | Vanliga | Vanliga |
| <i>Öron och balansorgan</i> | | | |
| Tinnitus | ER | ER | Vanliga |
| Plötslig hörselnedsättning | ER | ER | Mindre vanliga |
| <i>Hjärtat</i> | | | |
| Hjärtsvikt | Vanliga ⁵ | Vanliga | Vanliga |
| Palpitationer | Vanliga | Mycket vanliga | Mycket vanliga |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Blodkärl</i> | | | |
| Hypotension | Vanliga ³ | Vanliga | Vanliga |
| Blodvallningar | Vanliga | Vanliga | Mycket vanliga |
| Synkope | Mindre vanliga ³ | Vanliga | Vanliga |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | | | |
| Epistaxis | Vanliga ³ | Vanliga | Vanliga |
| Dyspné | Vanliga ^{3,6} | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Täppta övre luftvägar (t.ex. nasala, sinus), sinuit, nasofaryngit, rinit | Vanliga ⁷ | | |
| Nasofaryngit | | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Sinuit, rinit | | Vanliga | Vanliga |
| Nästäppa | | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| <i>Magtarmkanalen</i> | | | |
| Illamående, kräkningar, diarré | Vanliga ³ | | |
| Illamående | | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Kräkningar | | Vanliga | Mycket vanliga |
| Diarré | | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Buksmärtor | Vanliga | Vanliga | Vanliga |
| Förstoppning | Vanliga | Vanliga | Vanliga |
| <i>Lever och gallvägar</i> | | | |
| Leverskada (se avsnitt 4.4) | Mindre vanliga ^{3,8} | ER | ER |
| Autoimmun hepatit (se avsnitt 4.4) | Mindre vanliga ^{3,8} | ER | ER |
| Förhöjda levertransaminaser | Vanliga ³ | ER | ER |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | | | |
| Utslag | ER | Vanliga ⁹ | Vanliga ⁹ |

| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | | | |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|----------------|
| Perifert ödem, vätskeretention | Mycket vanliga | Mycket vanliga | Mycket vanliga |
| Bröstsmärtor/-obehag | Vanliga | Vanliga | Mycket vanliga |
| Asteni | Vanliga ³ | Vanliga | Vanliga |
| Trötthet | Vanliga ³ | Mycket vanliga | Mycket vanliga |

ER – ej rapporterat

1 Se avsnittet "Beskrivning av vissa biverkningar".

2 Frekvensen för huvudvärk var högre med 10 mg ambrisentan.

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

4 Data från rutinmässig biverkningsbevakning

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

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

7 Förekomsten av nästäppa var dosrelaterad under ambrisentanbehandling.

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

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

Beskrivning av vissa biverkningar

Sänkt hemoglobin

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Fimea Farmaceutiskt säkerhets- och utvecklingscenter

Register över biverkningar

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Ambrisentan blockerar den undergrupp av ET_A-receptorer som främst finns på vaskulära glatta muskelceller och hjärtats myocyter. Detta förhindrar endotelinmedierad aktivering av sekundära budbärarsystem som resulterar i vasokonstriktion och proliferation av glatta muskelceller.

Selektiviteten av ambrisentan för ET_A över ET_B-receptorn förväntas bevara den ET_Breceptormedierade produktionen av vasodilatorerna kväveoxid och prostacyclin.

Klinisk effekt och säkerhet

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, placebokontrollerade, fas 3-pivotala studier genomfördes. Den första studien som omfattade 201 patienter, jämförde ambrisentan 5 mg och 10 mg med placebo. Den andra studien som omfattade 192 patienter, jämförde ambrisentan 2.5 mg och 5 mg med placebo. I båda studierna adderades ambrisentan till patienternas stöd-/bakgrundsmedicinering, som kunde omfatta en kombination av digoxin, antikoagulantia, diuretika, syre och vasodilatorer (kalciumblockerare, ACE-hämmare). De registrerade patienterna hade IPAH eller PAH förknippad med bindvävssjukdom (PAH-CTD). Majoriteten av patienterna hade symtom enligt WHO-funktionsklass II (38,4 %) eller klass III (55,0 %). Patienter med tidigare leversjukdom (cirros eller klinisk signifikant förhöjda aminotransferaser) och patienter som behandlas med annan terapi för PAH (t.ex. prostanoider) var uteslutna. Hemodynamiska parametrar utvärderades inte i dessa studier.

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

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

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

I den andra studien, förlängde ambrisentan (kombination av båda dosgrupperna) signifikant tiden till försämring av PAH jämfört med placebo (p<0,001), riskkvoten visade en sänkning med 80 % (95 % CI: 47 % till 92 %). Måtten inkluderade: död, lungtransplantation, sjukhusvistelse för PAH, arteriell septostomi, tillägg av andra PAH-terapier samt kriterier för tidigt avbrytande av studien. En statistiskt signifikant ökning (3,41 ± 6,96) observerades för kombinationen av båda dosgrupperna på skalan för fysisk funktion enligt SF-36 Hälsoundersökning jämfört med placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005).

Behandling med ambrisentan ledde till en statistiskt signifikant förbättring av Borg Dyspnea Index (BDI) vid vecka 12 (placebojusterad BDI -1,1 (95 % CI: -1,8 till -0,4; p=0,019; kombination av båda dosgrupperna)).

Långtidsdata

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

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

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

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

Övrig klinisk information

En förbättring av hemodynamiska parametrar iakttoogs hos patienter med PAH efter 12 veckor (n=29) i en fas2-studie. Behandling med ambrisentan resulterade i en ökning av genomsnittligt hjärtindex, en minskning av genomsnittligt pulmonellt artärtryck och en minskning av genomsnittligt pulmonell vaskulär resistans.

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

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

Klinisk effekt vid kombination med tadalafil

En multicenter, dubbelblind, händelsedrivna, fas 3-utfallsstudie, med aktiv jämförelse utfördes för att utvärdera effekten av en initial kombination av ambrisentan och tadalafil jämfört med monoterapi med antingen enbart ambrisentan eller tadalafil. 500 behandlingsnaiva PAH-patienter randomiserades enligt 2:1:1 till respektive grupp. Ingen patient fick enbart placebo. Den primära analysen gjordes på

kombinationsgruppen kontra de sammanslagna monoterapigrupperna. Dessutom utfördes bekräftande jämförelser mellan gruppen som fick kombinationsbehandling och de enskilda monoterapigrupperna. Patienter med signifikant anemi, vätskeretention eller sällsynt näthinnesjukdom exkluderades i enlighet med prövningskriterierna. Även patienter med ALAT- och ASAT-värden på >2xULN vid baslinjen exkluderades.

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

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

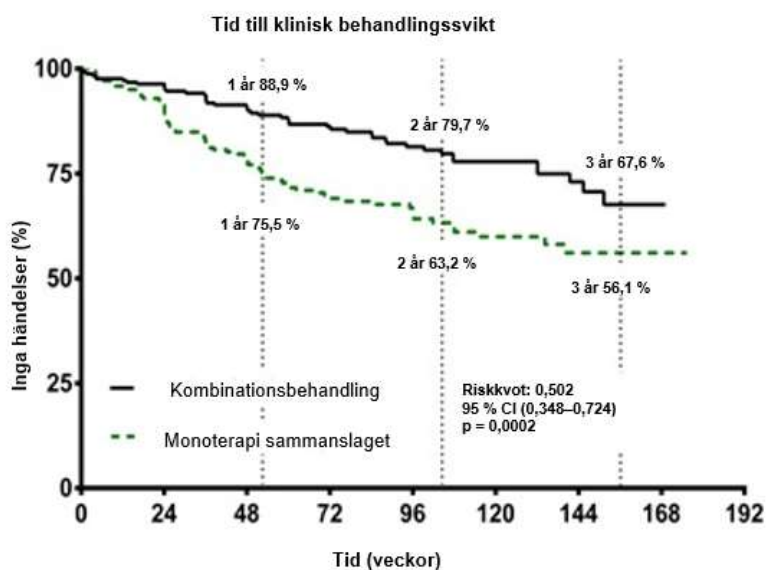
- död, eller
- sjukhusinläggning på grund av förvärrad PAH
- progress av sjukdomen
- otillfredsställande klinisk respons på lång sikt.

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

Effektmått

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

Figur 1



| Antal riskpatienter | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 | 144 | 168 | 192 |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Kombinationsbehandling | 253 | 229 | 186 | 145 | 106 | 71 | 36 | 4 | |
| Monoterapi sammanslaget | 247 | 209 | 155 | 108 | 77 | 49 | 25 | 5 | |

Tabell 1

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

Sekundära effektmått

Sekundära effektmått som testades:

Tabell 2

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

Idiopatisk pulmonell fibros

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

Ambrisentan är i hög grad plasmaproteinbundet. Plasmaproteinbindningen av ambrisentan *in vitro* var i genomsnitt 98,8 % och oberoende av koncentrationen i intervallet på 0,2–20 mikrogram/ml. Ambrisentan är främst bundet till albumin (96,5 %) och i mindre utsträckning till surt alfa₂glykoprotein.

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

Metabolism

Ambrisentan är en icke-sulfonamid (propionsyra) ERA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad)

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Lecitin (soja) (E322)

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Vit PVC-PVDC/aluminium blister: Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara tabletter i original blister. Ljuskänsligt.

Transparent PVC-PE-PVDC/aluminium blister: Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av vit PVC/PVDC/aluminiumfolie eller blister av transparent PVC/PE/PVDC/aluminium. Förpackningsstorlek med endosblister på 30x1 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
Wilhelminenstraße 91/II f
1160 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 36984
10 mg: 36985

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.12.2020