

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obalené tablety
Ambrisentan AOP 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ambrisentánu.

Ambrisentan AOP 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ambrisentánu.

Pomocné látky so známym účinkom

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje približne 47,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu), približne 0,14 mg lecitínu (sójového) (E322) a približne 0,02 mg červene Allura AC – hliníkový lak (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje približne 95 mg laktózy (vo forme monohydrátu), približne 0,21 mg lecitínu (sójového) (E322) a približne 0,41 mg červene Allura AC – hliníkový lak (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obalené tablety

Svetloružová, štvorcová, konvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným „5“ na jednej strane a plochá na druhej strane s nominálnou dĺžkou/šírkou približne 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg filmom obalené tablety

Ružová, podlhovastá, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným „10“ na jednej strane a plochá na druhej strane s nominálnou dĺžkou približne 11,1 mm a nominálnou šírkou približne 5,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ambrisentan AOP je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov vo funkčnej triede (FT) II až III podľa WHO, vrátane použitia v kombinovanej liečbe (pozri časť 5.1).

Účinnosť bola preukázaná pri idiopatickej PAH (IPAH) a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

Ambrisentan AOP je indikovaný na liečbu PAH u dospelujúcich a detí (vo veku od 8 do menej ako 18 rokov) vo funkčnej triede (FT) II až III podľa WHO, vrátane použitia v kombinovanej liečbe.

Účinnosť bola preukázaná pri IPAH, familiárnej, korigovanej vrodenej a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečení PAH.

Dávkovanie

Ambrisentan v monoterapii

Ambrisentan AOP sa má začať užívať perorálne v dávke 5 mg jedenkrát denne a môže sa zvýšiť na 10 mg denne v závislosti od klinickej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby.

Ambrisentan v kombinácii s tadalafilom

Pri používaní v kombinácii s tadalafilom sa má dávka Ambrisentanu AOP titrovať na 10 mg jedenkrát denne.

V klinickej štúdií pacienti užívali 5 mg ambrisentanu denne počas prvých 8 týždňov pred vytitrovaním dávky na 10 mg, a to v závislosti od znášanlivosti liečby (pozri časť 5.1). Pri používaní v kombinácii s tadalafilom pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentanu a 20 mg tadalafilu. V závislosti od znášanlivosti liečby sa dávka tadalafilu zvýšila na 40 mg po 4 týždňoch a dávka ambrisentanu sa zvýšila na 10 mg po 8 týždňoch. Takéto dávkovanie sa dosiahlo u viac ako 90 % pacientov. Dávky sa tiež mohli znižovať v závislosti od znášanlivosti liečby.

Obmedzené údaje svedčia o tom, že náhle ukončenie liečby ambrisentanom nie je spojené so zhoršením príznakov PAH (s „rebound“ fenoménom).

Ambrisentan v kombinácii s cyklosporínom A

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu A u dospelých sa má dávka ambrisentanu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne a pacienti majú byť starostlivo sledovaní (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti vo veku od 8 do menej ako 18 rokov

Ambrisentan v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečebnými postupmi PAH

Ambrisentan AOP sa má užívať perorálne na základe dávkovacieho režimu opísaného nižšie:

Telesná hmotnosť (kg)	Počiatková dávka raz denne (mg)	Následná titrácia dávky raz denne (mg) ^a
≥ 50	5	10
≥ 35 to < 50	5	7,5*
≥ 20 to < 35	2,5*	5

a = závisí od klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časť 5.1)
* Pri dávkach vyžadujúcich silu 2,5 mg alebo 7,5 mg sa má použiť iný liek dostupný na trhu

Ambrisentan v kombinácii s cyklosporínom A

U pediatrických pacientov sa má pri súbežnom podávaní s cyklosporínom A dávka ambrisentanu u pacientov s hmotnosťou ≥ 50 kg obmedziť na 5 mg jedenkrát denne alebo u pacientov s hmotnosťou ≥ 20 až < 50 kg na 2,5 mg¹ jedenkrát denne. Pacient má byť starostlivo monitorovaný (pozri časti 4.5 a 5.2).

¹ pri dávkach vyžadujúcich silu 2,5 mg sa má použiť iný liek dostupný na trhu

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Skúsenosti s použitím ambrisentánu u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sú obmedzené; v tejto podskupine pacientov sa má liečba začať opatrne a pri zvýšení dávky na 10 mg ambrisentánu je potrebná osobitná opatrnosť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Ambrisentán nebol skúmaný u osôb s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Vzhľadom na to, že hlavné cesty metabolizmu ambrisentánu sú glukuronidácia a oxidácia s následným vylučovaním do žlče, je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu (c_{max} a AUC) ambrisentánu. Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentánom nesmie začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeňových aminotransferáz (nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (>3xULN); pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ambrisentánu u detí mladších ako 8 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje (dostupné údaje týkajúce sa juvenilných zvierat, pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Ambrisentan AOP je na perorálne použitie. Odporúča sa, aby sa tableta prehltila v celku a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa tabletu nedeliť, nedrviť ani nežuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Ťažká porucha funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).

Východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)) >3xULN (pozri časti 4.2 a 4.4).

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) so sekundárnou pľúcnou artériovou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ambrisentán nebol skúmaný na dostatočnom počte pacientov, aby bolo možné stanoviť pomer medzi prínosom a rizikom pri PAH funkčnej triedy I podľa WHO.

Účinnosť ambrisentánu v monoterapii nebola stanovená u pacientov s PAH funkčnej triedy IV podľa WHO. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť liečba, ktorá je odporúčaná pre ťažké štádium ochorenia (napr. epoprostenol).

Funkcia pečene

PAH je spojená s poruchami funkcie pečene. Pri používaní ambrisentánu boli pozorované prípady zodpovedajúce autoimunitnej hepatitíde, vrátane novej exacerbácie už existujúcej autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov potenciálne súvisiaceho s liečbou (pozri časti 4.8 a 5.1). Pred začiatkom liečby ambrisentánom sa preto majú stanoviť hodnoty

pečeňových aminotransferáz (ALT a AST) a liečba sa nemá začať u pacientov s východiskovými hodnotami ALT a/alebo AST >3xULN (pozri časť 4.3).

Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom poškodenia pečene a odporúča sa kontrolovať hodnoty ALT a AST raz za mesiac. Ak u pacienta dôjde k trvalému, neobjasnenému, klinicky významnému zvýšeniu hodnôt ALT a/alebo AST, alebo ak je zvýšenie hodnôt ALT a/alebo AST sprevádzané prejavmi alebo príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), liečba ambrisentánom sa má ukončiť.

U pacientov bez klinických príznakov poškodenia pečene alebo bez žltacky sa opätovné začatie liečby ambrisentánom môže zväziť po normalizácii hodnôt pečeňových enzýmov. Odporúča sa vyšetrenie u hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

Používanie antagonistov endotelínových receptorov (ERA) vrátane ambrisentánu je spojené so znížením koncentrácií hemoglobínu a hematokritu. Znížené koncentrácie boli väčšinou zistené počas prvých 4 týždňov liečby a potom sa hemoglobín zvyčajne stabilizoval. Priemerné poklesy (v rozmedzí od 0,9 do 1,2 g/dl) koncentrácií hemoglobínu, v porovnaní s východiskovými koncentráciami, pretrvávali počas až 4 rokov liečby ambrisentánom v dlhodobom otvorenom predĺžení kľúčových klinických štúdií fázy 3 originálneho lieku. V období po uvedení originálneho lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej transfúziu krvi (pozri časť 4.8).

Neodporúča sa začať liečbu ambrisentánom u pacientov s klinicky významnou anémiou. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča kontrolovať hladiny hemoglobínu a/alebo hematokritu, napríklad po 1 mesiaci, 3 mesiacoch a potom v pravidelných intervaloch v súlade s klinickou praxou. Ak sa zistí klinicky významné zníženie hladín hemoglobínu alebo hematokritu a vylúčia sa iné príčiny, má sa zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Výskyt anémie bol zvýšený, keď sa ambrisentán podával v kombinácii s tadalafilom (15 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom anémie, keď sa ambrisentán a tadalafil podávali v monoterapii (7 % a 11 %, v uvedenom poradí).

Retencia tekutín

Pri používaní ERA vrátane ambrisentánu sa pozoroval periférny edém. Väčšina prípadov periférneho edému v klinických štúdiách s ambrisentánom bola miernej až stredne ťažkej závažnosti, aj keď sa môže vyskytnúť s väčšou frekvenciou a závažnosťou u pacientov ≥ 65 rokov. V krátkodobých klinických štúdiách bol periférny edém hlásený častejšie pri podávaní 10 mg ambrisentánu (pozri časť 4.8).

Po uvedení originálneho lieku na trh boli hlásené prípady retencie tekutín vyskytujúcej sa v priebehu niekoľkých týždňov po začatí liečby ambrisentánom a v niektorých prípadoch liečba retencie tekutín alebo dekompenzovaného zlyhávania srdca vyžadovala podanie diuretika alebo hospitalizáciu. Ak už sú pacienti preťažení tekutinami, treba to zvládnuť klinicky vhodným spôsobom pred začatím liečby ambrisentánom.

Ak počas liečby ambrisentánom vznikne klinicky významná retencia tekutín, ktorá je alebo nie je spojená s prírastkom telesnej hmotnosti, majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia, aby sa určila príčina, napr. liečba ambrisentánom alebo už existujúce zlyhávanie srdca, a možná potreba špecifickej liečby alebo ukončenia liečby ambrisentánom. Výskyt periférneho edému bol zvýšený, keď sa ambrisentán podával v kombinácii s tadalafilom (45 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom periférneho edému, keď sa ambrisentán a tadalafil podávali v monoterapii (38 % a 28 %, v uvedenom poradí). Výskyt periférneho edému bol najvyšší v priebehu prvého mesiaca po začatí liečby.

Ženy vo fertilnom veku

Liečba Ambrisentánom AOP sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. V prípade

akýchkoľvek pochybností ohľadom toho, aká antikoncepcia sa má odporučiť konkrétnej pacientke, sa má zvážiť konzultácia s gynekológom. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch (pozri časti 4.3 a 4.6).

Plúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatačných liekov, ako sú ERA, u pacientov s plúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady plúcneho edému. V dôsledku toho, ak u pacientov s PAH vznikne akútny plúcny edém počas liečby ambrisentánom, je potrebné zvážiť možnosť plúcnej venookluzívnej choroby.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Tablety Ambrisentanu AOP obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tablety Ambrisentanu AOP obsahujú azofarbivo červeň Allura AC – hliníkový lak (E129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Tablety Ambrisentanu AOP obsahujú lecítin pochádzajúci zo sóje. Ak je pacient precitlivенý na sóju, ambrisentán sa nesmie použiť (pozri časť 4.3).

Tablety Ambrisentanu AOP obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V predklinických štúdiách *in vitro* a *in vivo* ambrisentán v klinicky významných koncentráciách neinhiboval ani neindukoval enzýmy I. alebo II. fázy metabolizácie liečiv, čo svedčí o nízkej schopnosti ambrisentánu zmeniť profil liekov metabolizovaných týmito cestami.

Schopnosť ambrisentánu indukovať aktivitu CYP3A4 bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov a výsledky svedčia o nedostatočnom vplyve ambrisentánu na indukciu izoenzýmu CYP3A4.

Cyklosporín A

Súbežné podávanie ambrisentánu a cyklosporínu A v rovnovážnom stave viedlo u zdravých dobrovoľníkov k 2-násobnému zvýšeniu expozície ambrisentánu. Toto môže byť spôsobené inhibíciou transportérov a metabolických enzýmov podieľajúcich sa na farmakokinetike ambrisentánu cyklosporínom A. Z toho dôvodu sa má dávka ambrisentánu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne pri súbežnom podávaní s cyklosporínom A (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu nemalo vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Rifampicín

Súbežné podávanie rifampicínu (inhibitor transportného polypeptidu organických aniónov [OATP], silný induktor CYP3A a 2C19 a induktor P-gp a uridíndifosfát-glukuronozyltransferáz [UGTs]) bolo spojené s prechodným (približne 2-násobným) zvýšením expozície ambrisentánu po podaní úvodných dávok zdravým dobrovoľníkom. Podávanie rifampicínu v rovnovážnom stave však na 8. deň nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentánu. Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Inhibítory fosfodiesterázy

Súbežné podávanie ambrisentánu s inhibítorom fosfodiesterázy, buď so sildenafilom alebo tadalafilom (oba sú substráty pre CYP3A4), zdravým dobrovoľníkom významne neovplyvnilo farmakokinetiku inhibítora fosfodiesterázy alebo ambrisentánu (pozri časť 5.2).

Iné ciele liečby PAH

Účinnosť a bezpečnosť ambrisentánu, keď sa podával súbežne s inými liekmi na PAH (napr. s prostanoidmi a so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy), sa špecificky nesledovali v kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov s PAH (pozri časť 5.1). Na základe známych údajov o biotransformácii sa nepredpokladajú žiadne špecifické liekové interakcie so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy ani s prostanoidmi (pozri časť 5.2). S týmito liekmi sa však neuskutočnili žiadne štúdie špecifických liekových interakcií. V prípade ich súbežného podávania sa preto odporúča obozretnosť.

Perorálna antikoncepcia

V klinickej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov podávanie ambrisentánu v rovnovážnom stave v dávke 10 mg jedenkrát denne významne nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky etinylestradiolu a noretindronu obsiahnutých v kombinovanej perorálnej antikoncepcii (pozri časť 5.2). Na základe tejto farmakokinetickej štúdie sa neočakáva, že by ambrisentán významne ovplyvnil expozíciu antikoncepcii založenej na estrogénoch alebo progestagéne.

Warfarín

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov nemal ambrisentán žiadny vplyv na rovnovážne farmakokinetické parametre a antikoagulačný účinok warfarínu (pozri časť 5.2). Warfarín taktiež nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu. Ambrisentán okrem toho nemal u pacientov žiadny celkový vplyv na týždennú dávku antikoagulancia warfarínového typu, na protrombínový čas (Prothrombin Time, PT) a medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR).

Ketokonazol

Podávanie ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) v rovnovážnom stave nevedlo ku klinicky významnému zvýšeniu expozície ambrisentánu (pozri časť 5.2).

Vplyv ambrisentánu na transportéry xenobiótik

Ambrisentán v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane P-glykoproteínu (Pgp), proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multi-drug resistance related protein 2, MRP2), transportnej pumpy solí žľčových kyselín (bile salt export pump, BSEP), transportných polypeptidov organických aniónov (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1 a OATP1B3) a kontrastného polypeptidu sodíka a taurocholátu (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP).

Ambrisentán je substrát pre eflux sprostredkovaný Pgp.

Štúdie *in vitro* na potkaních hepatocytoch taktiež ukázali, že ambrisentán neindukoval expresiu proteínov Pgp, BSEP alebo MRP2.

Ambrisentán v rovnovážnom stave podávaný zdravým dobrovoľníkom nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu, substrátu pre Pgp (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Liečba ambrisentánom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch.

Gravidita

Ambrisentán je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Štúdie na zvieratách preukázali, že ambrisentán je teratogénny. Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím u ľudí.

Ženy liečené ambrisentánom musia byť informované o riziku poškodenia plodu a ak dôjde k otehotneniu, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa ambrisentán vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie ambrisentánu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Z tohto dôvodu je dojčenie kontraindikáciou u pacientok užívajúcich ambrisentán (pozri časť 4.3).

Mužská fertilita

Dlhodobé podávanie ERA, vrátane ambrisentánu, bolo u samcov spojené so vznikom atrofie semenníkových tubulov (pozri časť 5.3). Hoci sa v klinickej štúdií nezistili jasné dôkazy o škodlivom účinku dlhodobej expozície ambrisentánu na počet spermií, dlhodobé podávanie ambrisentánu sa spájalo so zmenami v markeroch spermatogenézy. Pozoroval sa pokles plazmatickej koncentrácie inhibínu B a zvýšenie plazmatickej koncentrácie FSH. Vplyv na mužskú fertilitu nie je známy, ale nie je možné vylúčiť zhoršenie spermatogenézy. V klinických štúdiách nebolo dlhodobé podávanie ambrisentánu spojené so zmenou plazmatických hladín testosterónu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ambrisentán má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní pacientovej schopnosti vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na ambrisentán (akými sú hypotenzia, závraty, slabosť, únava) (pozri časť 4.8). Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov majú pacienti vedieť, ako by ich ambrisentán mohol ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe ambrisentánom boli periférny edém (37 %) a bolesť hlavy (28 %). V krátkodobých klinických štúdiách sa liečba vyššou dávkou (10 mg) spájala s vyšším výskytom týchto nežiaducich reakcií a periférny edém bol zvyčajne závažnejší u pacientov \geq 65 rokov (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie spojené s použitím ambrisentánu zahŕňajú anémiu (znížená koncentrácia hemoglobínu, znížený hematokrit) a hepatotoxicitu.

Pokles koncentrácie hemoglobínu a pokles hematokritu (10 %) sa spájal s ERA, vrátane ambrisentánu. Väčšina týchto znížení bola zistená počas prvých 4 týždňov liečby a hemoglobín sa vo všeobecnosti následne stabilizoval (pozri časť 4.4).

Počas užívania ambrisentánu boli pozorované zvýšenia pečeňových enzýmov (2 %), poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída (vrátane vzplanutia základného ochorenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou sa kategória frekvencie vzťahuje na vyššiu dávku ambrisentánu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia/Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia (znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit) ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti (napr. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy (vrátane bolesti hlavy v dôsledku sinusitídy, migréna) ² , závrat
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie, porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus ³
	Menej časté	Náhla strata sluchu ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Palpitácie
	Časté	Srdcové zlyhávanie ⁴
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla ⁵
	Časté	Hypotenzia, synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe ⁶ , kongescia v oblasti horných dýchacích ciest (napr. kongescia sliznice nosa, prinosových dutín) ⁷ , nazofaryngitída ⁷
	Časté	Epistaxa, rinitída ⁷ , sinusitída ⁷
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie ⁵
	Časté	Bolesť brucha, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny pečeňových transamináz
	Menej časté	Poškodenie pečene (pozri časť 4.4), autoimunitná hepatitída (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Periférny edém, retencia tekutín, bolesť/neprijemný pocit na hrudníku ⁵ , únava
	Časté	Asténia

¹ Pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

² Frekvencia bolesti hlavy bola zvyčajne vyššia pri liečbe dávkou 10 mg ambrisentánu.

³ Prípady boli pozorované len v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s ambrisentánom v kombinácii s tadalafilom.

⁴ Väčšina hlásených prípadov srdcového zlyhávania súvisela s retenciou tekutín.

⁵ Frekvencie boli pozorované v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní ambrisentánu v kombinácii s tadalafilom. Nižší výskyt bol pozorovaný s ambrisentánom v monoterapii.

⁶ Prípady zhoršujúceho sa dyspnoe nejasej etiológie boli hlásené v krátkom čase po začatí liečby ambrisentánom.

⁷ Počas liečby ambrisentánom súvisel výskyt kongescie nosovej sliznice s dávkou.

⁸ Vyrážka zahŕňa erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, papulóznou vyrážku a pruritickú vyrážku.

Opis vybraných nežiaducich reakciíZnížená koncentrácia hemoglobínu

V období po uvedení originálneho lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej transfúziu krvi (pozri časť 4.4). Frekvencia zníženej koncentrácie hemoglobínu (anémia) bola vyššia pri liečbe dávkou 10 mg ambrisentánu. Vo všetkých 12-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 došlo u pacientov v skupine s ambrisentánom k zníženiu priemernej koncentrácie

hemoglobínu, ktoré bolo zistené už v 4. týždni (zníženie o 0,83 g/dl); priemerné zmeny oproti východiskovej koncentrácii sa zvyčajne stabilizovali počas nasledujúcich 8 týždňov. U celkovo 17 pacientov (6,5 %) v skupine s ambrisentánom sa koncentrácia hemoglobínu znížila o $\geq 15\%$ oproti východiskovej koncentrácii a klesla pod dolnú hranicu referenčného rozpätia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ambrisentánu u pediatrických pacientov s PAH vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov bola hodnotená u 41 pacientov, ktorí boli liečení ambrisentánom 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne (nízkodávková skupina) alebo ambrisentánom 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne titrovaným na 5 mg, 7,5 mg alebo 10 mg podľa telesnej hmotnosti (vysokodávková skupina) v monoterapii alebo v kombinácii s iným liekom na PAH počas 24 týždňov vo fáze 2b otvoreného skúšania. Bezpečnosť bola ďalej hodnotená v následnej dlhodobej rozšírenej štúdiu u 38 zo 41 jedincov. Pozorované nežiaduce reakcie, ktoré boli vyhodnotené ako súvisiace s ambrisentánom, boli konzistentné s tými, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov, najčastejšie sa vyskytujúce boli bolesť hlavy (15 %, 6/41 jedincov počas 24 týždňov fázy 2b otvoreného skúšania a 8 %, 3/38 jedincov počas dlhodobej rozšírenej štúdie) a kongescia nosovej sliznice (8 %, 3/41 jedincov počas 24 týždňov fázy 2b otvoreného skúšania).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

U zdravých dobrovoľníkov bolo podanie jednorazovej dávky 50 a 100 mg (5- až 10-násobok maximálnej odporúčanej dávky) spojené s bolesťou hlavy, návalmi tepla, závratmi, nauzeou a kongesciou nosovej sliznice.

Vzhľadom na mechanizmus účinku by predávkovanie ambrisentánom mohlo potenciálne spôsobiť hypotenziu (pozri časť 5.3). V prípade výraznej hypotenzie môže byť potrebná aktívna kardiovaskulárna podpora. Nie je k dispozícii špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX02

Mechanizmus účinku

Ambrisentán je perorálne účinný derivát kyseliny propiónovej a ERA so selektivitou pre receptor pre endotelín A (ET_A). Endotelín má významnú úlohu v patofyziológii PAH.

Ambrisentán je antagonist ET_A (približne 4 000-násobne selektívnejší pre ET_A ako pre ET_B). Ambrisentán blokuje ET_A receptorový podtyp, ktorý sa nachádza predovšetkým na bunkách hladkého svalstva ciev a srdcových myocytoch. To zabraňuje endotelínom sprostredkovanej aktivácii sekundárnych signálnych systémov, čo má za následok vazokonstrikciu a proliferáciu buniek hladkého svalstva. Očakáva sa, že vďaka selektivitě ambrisentánu pre ET_A receptor a nie pre ET_B receptor sa zachová ET_B receptorom sprostredkovaná tvorba vazodilatačných látok, oxidu dusnatého a prostacyklínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrové, placebom kontrolované pivotné štúdie fázy 3. Prvá štúdia zahŕňala 201 pacientov a porovnávala dávky 5 mg a 10 mg ambrisentánu s placebom. Druhá štúdia zahŕňala 192 pacientov a porovnávala dávky 2,5 mg a 5 mg ambrisentánu s placebom. V oboch štúdiách bol ambrisentán pridaný k podpornému/základnému lieku pacientov, čo mohlo zahŕňať podávanie v kombinácii s digoxínom, antikoagulanciami, diuretikami, kyslíkom a vazodilatanciami (blokátory kalciových kanálov, inhibítory ACE). Zaradení pacienti mali IPAH alebo PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (PAH-CTD). Väčšina pacientov mala príznaky funkčnej triedy II (38,4 %) alebo III (55,0 %) podľa WHO. Pacienti s už existujúcim ochorením pečene (s cirhózou alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami aminotransferáz) a pacienti používajúci inú cieleňú liečbu PAH (napr. prostanoidy) boli vylúčení. Hemodynamické parametre neboli v týchto štúdiách hodnotené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom definovaným pre štúdie fázy 3 bolo zlepšenie záťažovej kapacity hodnotené prostredníctvom zmeny oproti východiskovej hodnote v 6-minútovom teste chôdze (6-minute walk distance, 6MWD) v 12. týždni. V oboch štúdiách viedla liečba ambrisentánom k významnému zlepšeniu v 6MWD pri každej dávke ambrisentánu.

Zlepšenie priemernej hodnoty 6MWD upravenej na účinok placeba v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v skupine s dávkou 5 mg bolo 30,6 m (95 % IS: 2,9 až 58,3; $p=0,008$) v prvej štúdii a 59,4 m (95 % IS: 29,6 až 89,3; $p<0,001$) v druhej štúdii. Zlepšenie priemernej hodnoty 6MWD upravenej na účinok placeba v 12. týždni u pacientov v skupine s dávkou 10 mg v prvej štúdii bolo 51,4 m (95 % IS: 26,6 až 76,2; $p<0,001$).

Uskutočnila sa vopred špecifikovaná kombinovaná analýza výsledkov štúdií fázy 3. Zlepšenie priemernej 6MWD upravenej na účinok placeba bolo 44,6 m (95 % IS: 24,3 až 64,9; $p<0,001$) pri dávke 5 mg a 52,5 m (95 % IS: 28,8 až 76,2; $p<0,001$) pri dávke 10 mg.

V druhej štúdii ambrisentán (skupina s kombinovanou dávkou) významne spomalil čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p<0,001$), pomer rizika preukázal 80 % zníženie (95 % IS: 47 % až 92 %). Hodnotenie zahŕňalo: úmrtie, transplantáciu pľúc, hospitalizáciu kvôli PAH, septostómii predsieňi, pridanie ďalších liečiv na liečbu PAH a kritériá na predčasné ukončenie liečby. V skupine s kombinovanou dávkou sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie ($3,41 \pm 6,96$) skóre škály hodnotiacej fyzické fungovanie v rámci dotazníka o zdraví SF-36 v porovnaní s placebom ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Liečba ambrisentánom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu skóre Borgovej škály hodnotiacej dýchavičnosť (Borg Dyspnea Index, BDI) v 12. týždni (skóre BDI upravené na účinok placeba v hodnote $-1,1$ (95 % IS: $-1,8$ až $-0,4$; $p=0,019$; skupina s kombinovanou dávkou)).

Dlhodobé údaje

Pacienti, ktorí sa zúčastnili prvej a druhej štúdie, mohli byť zaradení do dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdie ($n=383$). Kombinovaná priemerná expozícia bola približne 145 ± 80 týždňov a maximálna expozícia bola približne 259 týždňov. Hlavné primárne cieľové ukazovatele tejto štúdie boli výskyt a závažnosť nežiaducich udalostí súvisiacich s dlhodobou expozíciou ambrisentánu, vrátane sérových LFT (funkčných vyšetrení pečene). Zistenia ohľadom bezpečnosti pozorované pri dlhodobej expozícii ambrisentánu v tejto štúdii boli zvyčajne zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách.

Pravdepodobnosť prežitia zistená u účastníkov užívajúcich ambrisentán (skupina s kombinovanou dávkou ambrisentánu) bola po 1 roku 93 %, po 2 rokoch 85 % a po 3 rokoch 79 %.

V otvorenej štúdii (štúdia bezpečnosti za použitia testovania funkcie pečene) bol ambrisentán skúmaný u 36 pacientov za účelom zhodnotenia výskytu zvýšených sérových koncentrácií aminotransferáz u pacientov, ktorí prerušili predchádzajúcu liečbu iným ERA kvôli aminotransferázam mimo normy.

Počas priemerne 53 týždňov liečby ambrisentánom sa u žiadneho zo zaradených pacientov nepotvrdila hodnota sérovej ALT $>3xULN$, ktorá by vyžadovala trvalé ukončenie liečby. Počas tejto doby bola u päťdesiatich percent pacientov dávka ambrisentánu zvýšená z 5 mg na 10 mg.

Kumulatívny výskyt sérových aminotransferáz $>3xULN$ vo všetkých štúdiách fázy 2 a 3 (vrátane príslušných otvorených predĺžených štúdií) bol 17 zo 483 účastníkov počas priemernej doby expozície 79,5 týždňa. To pri ambrisentáne zodpovedá miere výskytu 2,3 udalosti na 100 patientských rokov expozície. V dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdií sa zistilo, že po 2 rokoch liečby je riziko vzniku vzostupov koncentrácií aminotransferáz na $>3xULN$ u pacientov liečených ambrisentánom 3,9 %.

Ďalšie klinické informácie

Zlepšenie hemodynamických parametrov sa pozorovalo u pacientov s PAH po 12 týždňoch ($n = 29$) v štúdií fázy 2. Liečba ambrisentánom viedla k zvýšeniu priemerného srdcového indexu, zníženiu priemerného tlaku v pľúcnych artériách a zníženiu priemernej pľúcnej cievnej rezistencie.

Pri liečbe ambrisentánom bol hlásený pokles systolického a diastolického krvného tlaku. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich 12 týždňov sa zistil priemerný pokles systolického krvného tlaku o 3 mmHg a diastolického krvného tlaku o 4,2 mmHg, keď sa porovnali hodnoty namerané na začiatku a na konci liečby. Priemerný pokles systolického a diastolického krvného tlaku pretrvával počas až 4 rokov liečby ambrisentánom v otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdií.

Počas interakčnej štúdie u zdravých dobrovoľníkov nebol pozorovaný klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu alebo sildenafilu a táto kombinácia bola dobre znášaná. Počet pacientov, ktorí boli súbežne liečení ambrisentánom a sildenafilom, bol 22 pacientov (5,7 %) v rozšírenej štúdií a 17 pacientov (47 %) v štúdií bezpečnosti sledujúcej funkcie pečene. U týchto pacientov sa nezistili žiadne bezpečnostné obavy.

Klinická účinnosť v kombinácii s tadalafíлом

Uskutočnila sa multicentrová, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia fázy 3 typu „event-driven“ (dosiahnutie cieľa štúdie bolo podmienené výskytom vopred definovanej príhody), ktorá sledovala efekt liečby s cieľom zhodnotiť účinnosť začiatkovej liečby kombináciou ambrisentánu a tadalafílu v porovnaní s monoterapiou buď ambrisentánom, alebo tadalafíлом, u 500 pacientov s PAH bez predchádzajúcej liečby, ktorí boli na uvedené liečby randomizovaní v pomere 2:1:1. Žiadni pacienti neužívali samotné placebo. Primárna analýza porovnala skupinu s kombinovanou liečbou so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami. Uskutočnili sa aj podporné porovnania skupiny s kombinovanou liečbou s jednotlivými skupinami s monoterapiami. Pacienti s významnou anémiou, s retenciou tekutín alebo so zriedkavými ochoreniami sietnice boli z účasti na štúdií vylúčení na základe kritérií stanovených skúšajúcimi. Z účasti na štúdií boli vylúčení aj pacienti, ktorí mali východiskové hodnoty ALT a AST $> 2xULN$.

Pri vstupe do štúdie bolo 96 % pacientov bez predchádzajúcej špecifickej liečby PAH a medián času od stanovenia diagnózy do zaradenia do štúdie bol 22 dní. Pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentánu a 20 mg tadalafílu a v 4. týždni mali dávku tadalafílu titrovanú na 40 mg a v 8. týždni mali dávku ambrisentánu titrovanú na 10 mg, pokiaľ nemali žiadne problémy so znášanlivosťou liečby. Medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol pri kombinovanej liečbe dlhší ako 1,5 roku.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu príhody, ktorou bolo klinické zlyhanie liečby definované ako:

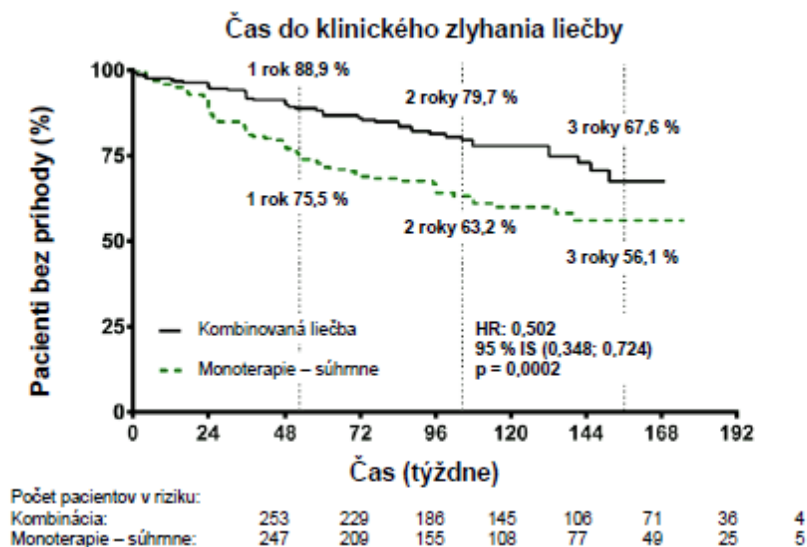
- smrť alebo
- hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH,
- progresia ochorenia,
- neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu.

Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (SD 15; vekové rozmedzie 18 - 75 rokov). Pri vstupe do štúdie boli pacienti vo FT II (31 %) a FT III (69 %) podľa WHO. Najčastejšou etiológiou v populácii tejto štúdie bola idiopatická alebo dedičná PAH (56 %), po nej nasledovala PAH zapríčinená poruchami spojivového tkaniva (37 %), PAH súvisiaca s liekmi a toxínmi (3 %), s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (2 %) a s HIV (2 %). Pacienti vo FT II a III podľa WHO mali priemernú východiskovú hodnotu 6MWD rovnú 353 metrom.

Cieľové ukazovatele efektu liečby

Kombinovaná liečba viedla v porovnaní so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami k 50 % zníženiu rizika (pomer rizika [HR] 0,502; 95 % IS: 0,348 až 0,724; $p = 0,0002$) výskytu zloženého cieľového ukazovateľa, ktorým bolo klinické zlyhanie liečby, a to až do hodnotenia na záverečnej návšteve [graf 1 a tabuľka1]. Efekt liečby bol založený na 63 % znížení počtu hospitalizácií pri kombinovanej liečbe, dosiahol sa v krátkom čase a zostal zachovaný. Účinnosť kombinovanej liečby z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa sa preukázala aj v porovnaní s jednotlivými monoterapiami a naprieč podskupinami vytvorenými na základe veku, etnického pôvodu, geografickej oblasti, etiológie (IPA/hPAH a PAH-CTD). Efekt liečby bol významný u pacientov vo FC II aj u pacientov vo FC III.

Graf 1



Tabuľka 1

	Ambrisentán + tadalafil (n = 253)	Monoterapie - súhrnne (n = 247)	Ambrisentán v monoterapii (n = 126)	Tadalafil v monoterapii (n = 121)
Čas do prvej príhody klinického zlyhania liečby (formálne posúdenej)				
Klinické zlyhanie liečby, počet (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Pomer rizika (95 % IS)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
p-hodnota, log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Zložky tvoriace prvú príhodu klinického zlyhania liečby (určené)				
Smrť (z akýchkoľvek príčin)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Progresia ochorenia	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Čas do prvej hospitalizácie z dôvodu zhoršujúcej sa PAH (určené)				
Prvá hospitalizácia, počet (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Pomer rizika (95 % IS)		0,372	0,323	0,442
p-hodnota, log-rank test		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundárne cieľové ukazovatele

Hodnotené boli sekundárne cieľové ukazovatele:

Tabuľka 2

Sekundárne cieľové ukazovatele (zmena v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom)	Ambrisentán + tadalafil	Monoterapie - súhrnne	Rozdiel a interval spôľahlivosti	p-hodnota
NT-proBNP (% zníženie)	-67,2	-50,4	% rozdiel: -33,8; 95 % IS: -44,8; -20,7	p < 0,0001
% osôb, ktoré v 24. týždni dosiahli uspokojivú klinickú odpoveď na liečbu	39	29	Pomer šancí: 1,56; 95 % IS: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (metre, medián zmeny)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % IS: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopatická pľúcna fibróza

Uskutočnila sa štúdia so 492 pacientmi (ambrisentán n = 329, placebo n = 163) s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), z ktorých 11 % malo sekundárnu pľúcnu hypertenziu (skupiny 3 podľa WHO), ktorá však bola predčasne ukončená, keď sa zistilo, že nie je možné splniť primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (štúdia ARTEMIS-IPF). V skupine s ambrisentánom sa pozorovalo 90 prípadov (27 %) progresie IPF (vrátane hospitalizácie z dôvodu respiračných ťažkostí) alebo úmrtia v porovnaní s 28 prípadmi (17 %) v skupine s placebom. Ambrisentán je preto kontraindikovaný u pacientov s IPF so sekundárnou pľúcnou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a znášanivosť ambrisentánu podávaného jedenkrát denne počas 24 týždňov bola hodnotená v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 41 pediatrických pacientov s PAH vo veku od 8 do menej ako 18 rokov (medián: 13 rokov). Etiológia PAH bola idiopatická (n=26; 63 %), perzistujúca vrodená PAH napriek chirurgickej korekcii (n=11; 27 %), sekundárna k ochoreniu spojivového tkaniva (n=1; 2 %) alebo familiárna (n=3; 7,3 %). Spomedzi 11 jedincov s vrodenou srdcovou chybou 9 mali defekty komorového septa, 2 mali defekty predsieňového septa a 1 mal perzistujúci otvorený ductus. Pacienti boli vo funkčnej triede II podľa WHO (n=32; 78 %) alebo v triede III (n=9; 22 %) na začiatku liečby v štúdii. Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi na PAH (najčastejšie PDE5i v monoterapii [n=18; 44 %], kombinovanou liečbou PDE5i a prostanoidmi [n=8; 20 %] alebo prostanoidmi v monoterapii [n=1; 2 %] a počas štúdie pokračovali vo svojej liečbe PAH. Pacienti boli rozdelení do dvoch dávkovacích skupín: ambrisentán 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne (nízka dávka, n=21) a ambrisentán 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne titrované na 5 mg, 7,5 mg alebo 10 mg na základe telesnej hmotnosti (vysoká dávka, n=20). Spolu 20 pacientov z oboch dávkovacích skupín bolo titrovaných po 2 týždňoch na základe klinickej odpovede a znášanivosti; 37 pacientov ukončilo štúdiu; 4 pacienti boli vyradení zo štúdie.

Nebol pozorovaný žiadny trend v závislosti účinku na dávke ambrisentánu na záťažovú kapacitu (6MWD) ako hlavný parameter účinnosti. Stredná zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6MWD z merania na začiatku a v 24. týždni bola +55,14 m (95 % IS: 4,32 až 105,95) u 18 pacientov v nízkodávkovej skupine a +26,25 m (95 % IS: -4,59 až 57,09) u 18 pacientov vo vysokodávkovej skupine. Stredná zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6MWD spolu pre 36 pacientov (obe dávky spojené) bola +40,69 m (95 % IS: 12,08 až 69,31). Tieto výsledky boli konzistentné s tými, ktoré boli pozorované u dospelých. V 24. týždni 95 % pacientov v nízkodávkovej skupine a 100 % pacientov vo vysokodávkovej skupine zostalo stabilných (funkčná trieda nezmenená alebo zlepšená). Kaplanov-Meierov odhad prežitia nezávislý od udalosti pre zhoršujúcu sa PAH (úmrtie [všetky príčiny], transplantácia pľúc alebo hospitalizácia pre zhoršenie PAH alebo pre zhoršenie súvisiace s PAH) v 24. týždni bol 86 % v nízkodávkovej skupine a 85 % vo vysokodávkovej skupine.

Hemodynamika bola meraná u 5 pacientov (nízkodávková skupina). Priemerné zvýšenie srdcového indexu oproti východiskovej hodnote bolo +0,94 l/min/m², priemerný pokles stredného pľúcneho arteriálneho tlaku bol -2,2 mmHg a stredný pokles PVR bol -277 dyn°s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

U pediatrických pacientov s PAH, ktorí dostávali ambrisentán počas 24 týždňov, pokles geometrického priemeru NT-pro-BNP oproti východiskovej hodnote bol 31 % v nízkodávkovej skupine (2,5 a 5 mg) a 28 % vo vysokodávkovej skupine (5; 7,5 a 10 mg).

Dlhodobá štúdia

Dlhodobé údaje boli získané od 38 zo 41 pacientov, ktorí boli liečení ambrisentánom v 24-týždňovom randomizovanom skúšaní. Priemerná dĺžka expozície liečbe ambrisentánom bola 3,4 ± 1,8 roka (až 6,4 roka), pričom 63 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 42 % najmenej 4 roky. V otvorenom predĺžení mohli pacienti podľa potreby dostávať ďalšiu liečbu PAH. U väčšiny pacientov bola diagnostikovaná idiopatická alebo dedičná PAH (68 %). Celkovo 46 % pacientov zostalo vo funkčnej triede II podľa WHO. Kaplanove-Meierove odhady prežitia boli 94,42 % a 90,64 % po 3 a 4 rokoch od začiatku liečby. V rovnakých časových bodoch zostalo 77,09 % a 73,24 % pacientov bez zhoršenia PAH, pričom zhoršenie bolo definované ako úmrtie (zo všetkých príčin), zaradenie do zoznamu na transplantáciu pľúc alebo septostómiiu predsieni alebo zhoršenie

PAH vedúce k hospitalizácii, zmena dávky ambrisentánu, prídanie alebo zmena dávky existujúceho cieľeného liečiva PAH, zvýšenie funkčnej triedy WHO; zníženie 6MWD alebo príznaky/symptómy pravostranného srdcového zlyhania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ambrisentán sa u ľudí rýchlo absorbuje. Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie (c_{max}) ambrisentánu zvyčajne dosiahnu v priebehu približne 1,5 hodiny po podaní dávky spolu s jedlom ako aj nalačno. c_{max} a plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí terapeutických dávok. Rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne po 4 dňoch opakovaného podávania.

Štúdia skúmajúca vplyv jedla, v ktorej bol ambrisentán podávaný zdravým dobrovoľníkom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku poukázala na to, že hodnota c_{max} sa znížila o 12 %, zatiaľ čo hodnota AUC zostala nezmenená. Tento pokles maximálnej koncentrácie nie je klinicky významný, a preto sa ambrisentán môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ambrisentán sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba ambrisentánu na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola v priemere 98,8 % a nezávislá od koncentrácie v rozmedzí 0,2 – 20 mikrogramov/ml. Ambrisentán sa viaže predovšetkým na albumín (96,5 %) a v menšej miere na alfa₁-kyslý glykoproteín.

Distribúcia ambrisentánu do červených krviniek je nízka a priemerný pomer krv: plazma je 0,57 u žien a 0,61 u mužov.

Biotransformácia

Ambrisentán je nesulfónamidový ERA (je to derivát kyseliny propiónovej).

Ambrisentán je glukuronidovaný niekoľkými izoenzýmami UGT (UGT1A9S, UGT2B7S a UGT1A3S) na ambrisentán-glukuronid (13 %). Ambrisentán podlieha aj oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP3A5 a CYP2C19, pri ktorom vzniká 4-hydroxymetylambrientán (21 %), ktorý je ďalej glukuronidovaný na 4-hydroxymetylambrientán-glukuronid (5 %). Väzbová afinita 4-hydroxymetylambrientánu k ľudskému endotelínovému receptoru je 65-násobne nižšia ako pri ambrisentáne. Z tohto dôvodu sa pri koncentráciách pozorovaných v plazme (približne 4 % oproti pôvodnému ambrisentánu) neočakáva, že sa 4-hydroxymetylambrientán bude podieľať na farmakologickom účinku ambrisentánu.

Údaje *in vitro* ukazujú, že ambrisentán v koncentrácii 300 $\mu\text{mol/l}$ spôsobil menej ako 50 % inhibíciu UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) alebo enzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450 (do 25 %). Ambrisentán v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* žiaden inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Okrem toho ambrisentán neindukoval expresiu proteínov MRP2, Pgp alebo BSEP v potkaních hepatocytoch. Celkovo vzaté, údaje *in vitro* naznačujú, že sa nepredpokladá, že by ambrisentán v klinicky významných koncentráciách (plazmatická c_{max} do 3,2 $\mu\text{mol/l}$) mal vplyv na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 alebo enzýmy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochrómu P450 alebo na transport sprostredkovaný BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 alebo NTCP.

Vplyv ambrisentánu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorazovej dávky warfarínu (25 mg), hodnotený pomocou PT a INR, bol

skúmaný u 20 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentán nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu. Podobne ani súbežné podávanie warfarínu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu (pozri časť 4.5).

Vplyv 7-dňového podávania sildenafilu (20 mg trikrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentánu a vplyv 7-dňového podávania ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky sildenafilu bol skúmaný u 19 zdravých dobrovoľníkov. Po súbežnom podávaní ambrisentánu sa hodnota c_{max} sildenafilu zvýšila o 13 %, avšak okrem toho sa nezistili žiadne ďalšie zmeny farmakokinetických parametrov sildenafilu, N-demetylsildenafilu a ambrisentánu. Toto mierne zvýšenie hodnoty c_{max} sildenafilu sa nepovažuje za klinicky významné (pozri časť 4.5).

Vplyv ambrisentánu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky tadalafilu a vplyv tadalafilu v rovnovážnom stave (40 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentánu bol skúmaný u 23 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentán nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tadalafilu. Podobne ani súbežné podávanie tadalafilu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu (pozri časť 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ketokonazolu (400 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky 10 mg ambrisentánu bol skúmaný u 16 zdravých dobrovoľníkov. Expozícia ambrisentánu sa zvýšila o 35 % pri hodnotení pomocou $AUC_{(0-inf)}$ a o 20 % pri hodnotení pomocou c_{max} . Táto zmena expozície pravdepodobne nie je klinicky významná, a preto sa ambrisentán môže podávať súbežne s ketokonazolom.

Vplyv opakovaného podávania cyklosporínu A (100 – 150 mg dvakrát denne) na farmakokinetiku ambrisentánu (5 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave a vplyv opakovaného podávania ambrisentánu (5 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku cyklosporínu A (100 – 150 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. Pri podávaní opakovaných dávok cyklosporínu A došlo k zvýšeniu hodnoty c_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentánu (48 % a 121 %, v tomto poradí). Na základe týchto zmien sa má pri súbežnom podávaní cyklosporínu A dávka ambrisentánu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu však nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Vplyv akútneho a opakovaného podávania rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave bol sledovaný u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní úvodných dávok rifampicínu sa pozorovalo prechodné zvýšenie hodnôt $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentánu (o 121 % po prvej dávke a o 116 % po druhej dávke rifampicínu), pravdepodobne kvôli inhibícii OATP spôsobenej rifampicínom. Po podávaní opakovaných dávok rifampicínu sa však na 8. deň nezistil klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentánu. Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ambrisentánu (10 mg) na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu bol skúmaný u 15 zdravých dobrovoľníkov. Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu spôsobilo mierne zvýšenie AUC_{0-last} a minimálnych (trough) koncentrácií digoxínu a zvýšenie c_{max} digoxínu o 29 %. Zvýšenie expozície digoxínu pozorované po podávaní opakovaných dávok ambrisentánu sa nepovažovalo za klinicky významné a úprava dávky digoxínu nie je potrebná (pozri časť 4.5).

Vplyv 12-dňového podávania ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky perorálneho kontraktiva obsahujúceho etinylestradiol (35 µg) a noretindrón (1 mg) bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. c_{max} a $AUC_{(0-\infty)}$ boli mierne znížené pri etinylestradiole (o 8 % a 4 %) a mierne zvýšené pri noretindróne (o 13 % a 14 %). Tieto zmeny v expozícii etinylestradiolu alebo noretindrónu boli malé a pravdepodobne nie sú klinicky významné (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ambrisentán a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým žľou po hepatálnom a/alebo extrahepatálnom metabolizme. Po perorálnom podaní sa približne 22 % podanej dávky zistilo v moči, pričom 3,3 % tvoril ambrisentán v nezmenenej forme. Plazmatický eliminačný polčas u ľudí je v rozmedzí od 13,6 do 16,5 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Dospelá populácia (pohlavie, vek)

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s PAH nebola farmakokinetika ambrisentánu významne ovplyvnená pohlavím alebo vekom (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Dostupné sú obmedzené farmakokinetické údaje v pediatrickej populácii. Farmakokinetika bola skúmaná u pediatrických jedincov vo veku od 8 do menej ako 18 rokov v jednom klinickom skúšaní.

Farmakokinetika ambrisentánu po perorálnom podaní u jedincov s PAH vo veku od 8 do menej ako 18 rokov bola vo veľkej miere konzistentná s farmakokinetikou u dospelých po zohľadnení telesnej hmotnosti. Modelové odvodené expozície v pediatrickej populácii v rovnovážnom stave (AUC_{ss}) boli pri nízkych dávkach a vysokých dávkach pre všetky hmotnostné skupiny v 5. a 95. percentile historickej expozície u dospelých pri nízkej dávke (5 mg) alebo vysokej dávke (10 mg), v uvedenom poradí.

Porucha funkcie obličiek

Ambrisentán nepodlieha významnému renálnemu metabolizmu alebo renálnemu klírensu (exkrécii). V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že klírens kreatinínu je štatisticky významný kovariant ovplyvňujúci perorálny klírens ambrisentánu. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je rozsah poklesu perorálneho klírnsu mierny (20 – 40 %), a preto pravdepodobne nie je klinicky významný. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Hlavné cesty metabolizmu ambrisentánu sú glukuronidácia a oxidácia, po ktorých nasleduje vylučovanie žľou, a preto je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu (c_{max} a AUC) ambrisentánu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že perorálny klírens je znížený v dôsledku zvýšených hladín bilirubínu. Vplyv bilirubínu je však len mierne závažný (u pacienta s hladinou bilirubínu zvýšenou na 4,5 mg/dl by bol perorálny klírens ambrisentánu znížený o približne 30 % v porovnaní s typickým pacientom s hladinou bilirubínu 0,6 mg/dl). Farmakokinetika ambrisentánu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentánom nemá začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeneových aminotransferáz ($> 3 \times$ ULN) (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na hlavný skupinový farmakologický účinok by podanie vysokej jednorazovej dávky ambrisentánu (t. j. predávkovanie) mohlo znížiť artériový tlak a mohlo by spôsobiť hypotenziu a príznaky súvisiace s vazodilatáciou.

Preukázalo sa, že ambrisentán nie je inhibítor transportu žľových kyselín ani nevyvoláva zjavnú hepatotoxicitu.

Po dlhodobom podávaní boli u hlodavcov pozorované zápal a zmeny epitelu nosovej dutiny pri expozíciách nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí. Po dlhodobom podávaní vysokých dávok ambrisentánu boli u psov pozorované mierne zápalové reakcie pri expozíciách viac ako 20-násobne prevyšujúcich expozície zistené u pacientov.

U potkanov liečených ambrisentánom bola v nosovej dutine pozorovaná hyperplázia tkaniva nosovej kosti v oblasti nosových mušlí pri expozičných hladinách 3-násobne prevyšujúcich klinickú hodnotu AUC. Hyperplázia tkaniva nosovej kosti nebola pozorovaná pri podávaní ambrisentánu myšiam alebo psom. U potkanov je hyperplázia nosovej mušle známou reakciou na zápal nosovej sliznice, a to na základe skúseností s inými látkami.

Ambrisentán bol klastogénny, keď sa testoval vo vysokých koncentráciách v cicavčích bunkách *in vitro*. V bakteriálnych testoch a v dvoch štúdiách *in vivo* na hlodavcoch sa nepreukázali mutagénne ani genotoxické účinky ambrisentánu.

V 2-ročných štúdiách s perorálnym podávaním vykonaných na potkanoch a myšiach sa nepreukázal karcinogénny potenciál. U samcov potkanov došlo k malému zvýšeniu výskytu fibroadenómov prsníka, benígneho tumoru, iba pri podávaní najvyššej dávky. Pri tejto dávke bola systémová expozícia ambrisentánu u samcov potkanov (na základe hodnoty AUC v rovnovážnom stave) 6-násobne vyššia ako systémová expozícia dosiahnutá pri klinickej dávke 10 mg/deň.

Atrofia semenníkových tubulov, ktorá bola ojedinelo spojená s aspermiou, bola pozorovaná v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky a v štúdiách fertility na samcoch potkanov a myši, a to bez stanovenia bezpečnostného rozpätia. Zmeny na semenníkoch neboli plne reverzibilné počas hodnotených období bez podávania dávky. Zmeny na semenníkoch však neboli pozorované v štúdiách na psoch, ktoré trvali až 39 týždňov, a to pri expozícii 35-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí. U samcov potkanov nemal ambrisentán žiadne účinky na pohyblivosť spermií pri všetkých skúšaných dávkach (až do 300 mg/kg/deň). Zaznamenal sa mierny (< 10 %) pokles percenta morfológicky normálnych spermií pri dávke 300 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň (> 9-násobok klinickej expozície dosiahnutej pri dávke 10 mg/deň). Vplyv ambrisentánu na mužskú fertilitu nie je známy.

Zistilo sa, že ambrisentán mal teratogénne účinky u potkanov a králikov. Abnormality dolnej čeľuste, jazyka a/alebo podnebia boli pozorované pri všetkých skúšaných dávkach. V štúdiu na potkanoch sa okrem toho preukázal zvýšený výskyt defektov interventrikulárneho septa, defektov v oblasti ciev trupu, porúch štítnej žľazy a týmusu, osifikácie spodinovoklinovej kosti a výskyt umbilikálnej artérie lokalizovanej na ľavej strane močového mechúra namiesto na pravej strane. Teratogenita je suspektným skupinovým účinkom ERA.

Podávanie ambrisentánu samiciam potkanov v neskorom štádiu breživosti a počas obdobia laktácie viedlo k nežiaducim účinkom na správanie samíc, k zníženému prežívaniu mláďat a k poruche reprodukčnej schopnosti potomkov (pri pitve sa zistili malé semenníky), a to pri expozícii 3-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky.

U juvenilných potkanov, ktorým bol ambrisentán podávaný perorálne jedenkrát denne v postnatálnom období od 7. do 26., 36. alebo 62. dňa, sa vyskytlo zníženie hmotnosti mozgu (-3 % až -8 %) bez morfológických alebo neurobehaviorálnych zmien po tom, ako boli pozorované abnormálne zvuky pri dýchaní, apnoe a hypoxia. Tieto účinky sa vyskytli pri expozíciách približne 1,8- až 7-násobne vyšších ako je expozícia dosiahnutá pri dávke 10 mg u pediatrických pacientov (vo veku 9 až 15 rokov), na základe hodnoty AUC. Klinický význam tohto zistenia pre pediatrickú populáciu nie je úplne objasnený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická (E460)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
stearát horečnatý (E570)

Filmový obal

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
makrogol
lecitín (sójový) (E322)
červeň Allura AC - hliníkový lak (E129)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Biely PVC/PVDC/hliníkový blister: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom.

Priehľadný PVC/PE/PVDC/hliníkový blister: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely PVC/PVDC/hliníkový blister alebo priehľadný PVC/PE/PVDC/hliníkový blister.
Veľkosti balenia v blistroch s jednotlivými dávkami 30 x 1 filmom obalená tableta.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obalené tablety: 58/0232/20-S
Ambrisentan AOP 10 mg filmom obalené tablety: 58/0233/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024