

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan AOP, 5 mg, tabletki powlekane
Ambrisentan AOP, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ambrisentan AOP, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ambrisentanu.

Ambrisentan AOP, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ambrisentan AOP, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera około 47,5 mg laktozy (jednowodnej), około 0,14 mg lecytyny (sojowej) (E322) i około 0,02 mg barwnika aluminowego czerwień Allura (E129).

Ambrisentan AOP, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera około 95 mg laktozy (jednowodnej), około 0,21 mg lecytyny (sojowej) (E322) i około 0,41 mg barwnika aluminowego czerwień Allura (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ambrisentan AOP, 5 mg, tabletki powlekane

Jasnoróżowe, kwadratowe, wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o nominalnej długości i szerokości około 5,9 mm.

Ambrisentan AOP, 10 mg, tabletki powlekane

Różowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o nominalnej długości około 11,1 mm i nominalnej szerokości około 5,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ambrisentan AOP jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych pacjentów sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1).

Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. *idiopathic PAH*, IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

Produkt leczniczy Ambrisentan AOP jest wskazany w leczeniu PAH u młodzieży i dzieci (w wieku od 8 lat do ukończenia 18 roku życia) sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym. Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH, PAH o podłożu rodzinnym, PAH związanym ze skorygowaną wadą wrodzoną oraz PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Monoterapia ambrisentanem

Produkt leczniczy Ambrisentan AOP należy przyjmować doustnie, rozpoczynając od dawki 5 mg raz na dobę i w zależności od zaobserwowanej odpowiedzi i tolerancji, dawka ta może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z tadalafillem

W leczeniu skojarzonym z tadalafillem dawkę produktu Ambrisentan AOP należy ustalić na poziomie 10 mg raz na dobę.

W badaniu klinicznym, pacjentom podawano ambrisentan w dawce 5 mg raz na dobę przez pierwszych 8 tygodni, po czym, w zależności od tolerancji, zwiększano dawkę do 10 mg (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z tadalafillem pacjentów początkowo leczono dawką 5 mg ambrisentanu i 20 mg tadalafilu. W zależności od tolerancji, dawka tadalafilu była zwiększana do 40 mg po 4 tygodniach leczenia, a dawka ambrisentanu była zwiększana do 10 mg po 8 tygodniach leczenia. Osiągnięto to u ponad 90% pacjentów. W zależności od tolerancji możliwe było również zmniejszanie dawek.

Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania ambrisentanu nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu PAH.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A

U osób dorosłych, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku od 8 lat do ukończenia 18 roku życia

Ambrisentan w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciw PAH

Produkt leczniczy Ambrisentan AOP należy przyjmować doustnie, zgodnie ze schematem dawkowania opisanym poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka początkowa raz na dobę (mg)	Kolejna zwiększona dawka raz na dobę (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 do <50	5	7,5*
≥20 do <35	2,5*	5
a = w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji (patrz punkt 5.1)		
* Dla dawki 2,5 mg i 7,5 mg są dostępne tabletki po 2,5 mg lub 7,5 mg innych produktów leczniczych zawierających ambrisentan.		

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A

U dzieci i młodzieży, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu u pacjentów o masie ciała ≥50 kg należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę, a u pacjentów o masie ciała ≥20 do <50 kg należy ograniczyć do 2,5 mg raz na dobę. Należy uważnie monitorować stan pacjenta (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie w stosowaniu ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest ograniczone; w tej podgrupie leczenie należy rozpoczynać ostrożnie i zwrócić szczególną uwagę podczas zwiększania dawki ambrisentanu do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano ambrisentanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez). Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. Dlatego, nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź z istotnym klinicznie zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych [ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy ($>3 \times$ GGN); patrz punkty 4.3 i 4.4].

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ambrisentanu u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych (dane z badań przeprowadzonych na młodych zwierzętach, patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ambrisentan AOP jest przeznaczony do przyjmowania doustnie. Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby tabletka nie była dzielona, kruszona ani żuta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez) (patrz punkt 4.2).

Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)) $>3 \times$ GGN (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Idiopatyczne zwłóknienie płuc, z wtórnym nadciśnieniem płucnym lub bez (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ambrisentanu nie badano u wystarczającej ilości pacjentów, aby ustalić stosunek korzyści do ryzyka w klasie czynnościowej I PAH według WHO.

Nie określono skuteczności stosowania ambrisentanu w monoterapii u pacjentów w klasie czynnościowej IV PAH według WHO. Jeżeli stan kliniczny ulegnie pogorszeniu, wówczas należy rozważyć leczenie zalecane w ciężkich stadiach zaawansowania choroby (np. epoprostenol).

Czynność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby bywają związane z PAH. Po zastosowaniu ambrisentanu obserwowano przypadki zbliżone do autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym możliwe zaostrenie

uprzednio występującego autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia wątroby oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych potencjalnie związane z leczeniem (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia ambrisentanem, należy skontrolować aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT) i nie należy rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i (lub) AspAT $>3 \times \text{GGN}$ (patrz punkt 4.3).

Należy monitorować pacjentów w celu wykluczenia objawów uszkodzenia wątroby i zaleca się comiesięczne monitorowanie aktywności AlAT i AspAT. Jeżeli u pacjentów wystąpi trwałe, niewyjaśnione, klinicznie istotne zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT, bądź jeżeli zwiększeniu aktywności AlAT i (lub) AspAT towarzyszą objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), leczenie ambrisentanem należy przerwać.

U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ambrisentanem, gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy. Zaleca się konsultację hepatologa.

Stężenie hemoglobiny

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu były związane ze stosowaniem leków z grupy antagonistów receptora endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonists*, ERA), w tym ambrisentanu. Większość tego typu przypadków stwierdzano w pierwszych 4 tygodniach leczenia, później stężenie hemoglobiny zazwyczaj ulegało stabilizacji. W długoterminowym badaniu, prowadzonym na zasadzie otwartej próby (będącym rozszerzeniem głównego badania klinicznego fazy 3) oryginalnego produktu leczniczego średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (w przedziale od 0,9 do 1,2 g/dl) utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat. Po wprowadzeniu do obrotu oryginalnego produktu leczniczego obserwowano przypadki niedokrwistości wymagające przetoczenia komórek krwi (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia ambrisentanem u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia ambrisentanem, na przykład po 1 miesiącu, 3 miesiącach, a następnie okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną. W razie zaobserwowania klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, po wykluczeniu innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Częstość występowania niedokrwistości była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilami (częstość zdarzenia niepożądanego 15%), w porównaniu do częstości występowania niedokrwistości w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 7% i 11%).

Zatrzymanie płynów

Po zastosowaniu ERA, w tym również ambrisentanu obserwowano obrzęki obwodowe. W większości przypadków obrzęki obwodowe występujące w badaniach klinicznych były łagodne do umiarkowanych, chociaż mogą one występować częściej i być bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. W krótkoterminowych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu oryginalnego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, które występowały w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia ambrisentanem, w niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie diuretyków lub hospitalizacja lub zgłaszano przypadki niewyrównanej niewydolności serca. Jeżeli u pacjentów występuje istniejące uprzednio zatrzymanie płynów, powinno być leczone zgodnie z zasadami leczenia przed rozpoczęciem stosowania ambrisentanu.

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zatrzymania płynów, związanego lub niezwiązanego ze zwiększeniem masy ciała, należy ustalić przyczynę tego objawu, którą może być stosowanie ambrisentanu lub współistniejąca niewydolność serca oraz określić potrzebę zastosowania konkretnego leczenia lub odstawienia ambrisentanu. Częstość występowania obręzków obwodowych była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilami (częstość zdarzenia niepożądanego 45%), w porównaniu do częstości występowania obręzków obwodowych w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 38% i 28%). Częstość

występowania obrzęków obwodowych była największa w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ambrisentan AOP u kobiet w wieku rozrodczym, dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, jaka skuteczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana u pacjentki, należy rozważyć konsultację u ginekologa. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas stosowania ambrisentanu (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Choroba żylna-okluzyjna płuc

Stwierdzono przypadki obrzęku płuc u pacjentów z chorobą żylną-okluzyjną płuc podczas stosowania leków rozszerzających naczynia, takich jak ERA (antagoniści receptora endoteliny). W rezultacie, jeżeli u pacjentów rozwija się ostry obrzęk płuc podczas stosowania ambrisentanu, należy rozważyć możliwość wystąpienia u nich choroby żylną-okluzyjnej płuc.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Tabletki Ambrisentan AOP zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletki produktu leczniczego Ambrisentan AOP zawierają barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129), który może powodować reakcje uczuleniowe.

Tabletki produktu leczniczego Ambrisentan AOP zawierają lecytynę uzyskaną z soi. Nie należy stosować ambrisentanu u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na soję (patrz punkt 4.3).

Tabletki produktu leczniczego Ambrisentan AOP zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ambrisentan nie hamuje ani nie indukuje enzymów fazy I lub II metabolizujących leki w stężeniach istotnych klinicznie w badaniach nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*, co sugeruje, że jest mało prawdopodobne, aby ambrisentan zmieniał profil produktów leczniczych metabolizowanych w tych mechanizmach.

Możliwość indukowania aktywności CYP3A4 przez ambrisentan była oceniana u zdrowych ochotników, przy czym wyniki wskazują na brak działania indukującego ambrisentanu na izoenzym CYP3A4.

Cyklosporyna A

Podczas badań u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i ambrisentanu w stanie stacjonarnym powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan. Może być to związane z hamowaniem przez cyklosporynę A nośników i enzymów metabolizujących, mających wpływ na farmakokinetykę ambrisentanu. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycje na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest uzasadnione.

Ryfampicyna

U zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie ryfampicyny (inhibitora OATP, będącego silnym induktorem CYP3A i 2C19 oraz induktorem P-gp i urydyno-difosfo-glukonylotransferaz [UGTs]), wiązało się z przemijającym (około dwukrotnym), zwiększeniem ekspozycji na ambrisentan po podaniu początkowych dawek leku. Tym niemniej, do 8. dnia nie stwierdzono żadnego, istotnego klinicznie wpływu wielokrotnych dawek ryfampicyny na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Inhibitory fosfodiesterazy

Równoczesne podawanie ambrisentanu z inhibitorem fosfodiesterazy, zarówno syldenafilem, jak i tadalafilą (substraty CYP3A4) u zdrowych ochotników nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki ambrisentanu lub inhibitora fosfodiesterazy (patrz punkt 5.2).

Inne metody leczenia PAH

Skuteczność i bezpieczeństwo ambrisentanu, stosowanego u pacjentów jednocześnie z innymi metodami leczenia PAH (np. stosowaniem prostanoidów czy stymulatorów rozpuszczalnej cykazy guanylowej), nie były przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z PAH (patrz punkt 5.1). Na podstawie dostępnych danych dotyczących przemiany metabolicznej (patrz punkt 5.2), nie przewiduje się interakcji lek – lek ze stymulatorami rozpuszczalnej cykazy guanylowej lub prostanoidami. Niemniej jednak, nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji lek – lek z tymi lekami. Dlatego też w przypadku równoczesnego stosowania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu klinicznym, prowadzonym u zdrowych ochotników, ambrisentan (10 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym nie wpływał w istotny sposób na farmakokinetykę pojedynczych dawek etynyloestradiolu i noretyndronu wchodzących w skład złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2). Na podstawie wyników tego farmakokinetycznego badania można oczekiwać, że ambrisentan nie będzie istotnie wpływał na estrogenowe lub progestagenowe środki antykoncepcyjne.

Warfaryna

Ambrisentan nie wykazywał wpływu na farmakokinetykę stanu stacjonarnego ani na działanie przeciwzakrzepowe warfaryny w badaniu z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkt 5.2). Warfaryna nie wykazuje także klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu. Ponadto, u pacjentów ambrisentan nie wykazywał ogólnego wpływu na tygodniową dawkę leków przeciwzakrzepowych typu warfaryny, czas protrombinowy (PT) oraz wskaźnik INR.

Ketokonazol

Podawanie ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) w stanie stacjonarnym nie powodowało klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ambrisentan (patrz punkt 5.2).

Wpływ ambrisentanu na nośniki ksenobiotyków

W warunkach *in vitro*, w istotnych klinicznie stężeniach, ambrisentan nie wykazuje hamującego działania na białka transportujące u ludzi, w tym transport zależny od glikoproteiny-P (Pgp), proteiny oporności na nowotwór piersi (BCRP), proteiny oporności wielolekowej 2 (MRP2), pompę eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP), polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3) i zależny od sodu polipeptyd kotransportujący taurocholan (NTCP). Ambrisentan jest substratem dla reakcji zachodzących z udziałem Pgp.

Badania *in vitro* hepatocytów szczurzych wykazały ponadto, że ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2.

Ambrisentan w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki digoksyny, będącej substratem dla Pgp (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko z udziałem osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u kobiet w wieku rozrodczym dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Podczas leczenia ambrisentanem zaleca się wykonywanie kontrolnego testu ciążowego co miesiąc.

Ciąża

Ambrisentan jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Badania na zwierzętach wykazały, że ambrisentan wykazuje działania teratogenne. Brak doświadczenia u ludzi.

Kobiety otrzymujące ambrisentan należy poinformować o ryzyku uszkodzenia płodu, a w przypadku zajścia w ciążę należy u nich rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ambrisentan przenika do mleka ludzkiego. Nie badano czy ambrisentan przenika do mleka u zwierząt. Dlatego karmienie piersią jest przeciwwskazane u pacjentek przyjmujących ambrisentan (patrz punkt 4.3).

Rozrodczość mężczyzn

Długotrwałe stosowanie ERA, w tym również ambrisentanu, wiązało się z występowaniem zaniku kanalików nasiennych u zwierząt eksperymentalnych (patrz punkt 5.3). Pomimo, że w badaniu klinicznym nie udowodniono szkodliwego wpływu długotrwałej ekspozycji na ambrisentan na liczbę plemników, wykazano że długotrwałe przyjmowanie ambrisentanu wiązało się ze zmianami markerów spermatogenezy. Obserwowano zmniejszenie stężenia osoczkowego inhibiny-B i zwiększenie stężenia FSH w osoczu. Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany, ale nie można wykluczyć pogorszenia spermatogenezy. W badaniach klinicznych długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się ze zmianami stężenia testosteronu w osoczu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ambrisentan ma niewielki do średniego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ambrisentanu (takich, jak niedociśnienie, zawroty głowy, astenia, zmęczenie) oceniając zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających oceny, zdolności motorycznych i poznawczych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni mieć świadomość tego jaki wpływ może mieć na nich ambrisentan przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu ambrisentanu były obrzęki obwodowe (37%) i ból głowy (28%). Częstsze występowanie tych działań niepożądanych obserwowano po zastosowaniu większej dawki (10 mg) ambrisentanu. W krótkotrwałych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe były bardziej nasilone u pacjentów w wieku powyżej ≥ 65 lat. (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem ambrisentanu obejmują niedokrwistość (zmniejszone stężenia hemoglobiny, zmniejszony hematokryt) oraz hepatotoksyczność.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu (10%) było związane ze stosowaniem leków z grupy antagonistów receptora endoteliny (ERA), w tym ambrisentanu. Większość tego typu przypadków stwierdzano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a następnie stężenie hemoglobiny zazwyczaj ulegało stabilizacji (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania ambrisentanu obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2%), uszkodzenie wątroby i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (w tym zaostrzenie choroby podstawowej) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie można być określona na podstawie dostępnych danych). W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria częstości dotyczy większej dawki ambrisentanu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszony hematokryt) ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczyń i ruchowy, wysypka, świąd)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (w tym ból zatok, migrena) ² , zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne ³
	Niezbyt często	Nagła utrata słuchu ³
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca
	Często	Niewydolność serca ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy) ⁵
	Często	Niedociśnienie, omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność ⁶ , przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych (np. nosa, zatok) ⁷ , zapalenie nosa i gardła ⁷
	Często	Krwawienie z nosa, nieżyt nosa ⁷ , zapalenie zatok ⁷
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty ⁵
	Często	Ból brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych
	Bardzo często	Uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka ⁸
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk obwodowy, zatrzymanie płynów, ból/dyskomfort w klatce piersiowej ⁵ , zmęczenie
	Często	Astenia

¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

² Częstość występowania bólu głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu.

³ Przypadki zaobserwowano jedynie w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafillem.

⁴ W większości odnotowanych przypadków niewydolność serca była związana z zatrzymaniem płynów.

⁵ Podane częstości obserwowano w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowaniem ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafillem. Częstość występowania była mniejsza w przypadku stosowania ambrisentanu w monoterapii.

⁶ Przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii obserwowano wkrótce po rozpoczęciu podawania ambrisentanu.

⁷ Występowanie przekrwienia błony śluzowej nosa podczas leczenia ambrisentanem było zależne od dawki.

⁸ Wysypka obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą i wysypkę ze świądem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Po wprowadzeniu do obrotu oryginalnego produktu leczniczego obserwowano przypadki niedokrwistości wymagającej podania komórek krwi (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu. W trakcie 12 tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych fazy 3, średnie stężenie hemoglobiny zmniejszało się w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan, co stwierdzano już w tygodniu 4. (zmniejszenie o 0,83 g/dl); wydaje się, że średnia zmiana od wartości wyjściowych ulegała stabilizacji w okresie kolejnych 8 tygodni. Łącznie u 17 pacjentów (6,5%) w grupach leczonych ambrisentanem wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące $\geq 15\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej, prowadzące do stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu u dzieci i młodzieży chorych na PAH, w wieku od 8 lat do ukończenia 18 roku życia, oceniano w trwającym 24 tygodnie otwartym badaniu klinicznym fazy 2b, w grupie 41 pacjentów przyjmujących ambrisentan raz na dobę w dawce 2,5 mg lub 5 mg (grupa stosująca małą dawkę) lub ambrisentan w dawce 2,5 mg lub 5 mg raz na dobę zwiększanej do 5 mg, 7,5¹ mg lub 10 mg, zależnie od masy ciała (grupa stosująca dużą dawkę) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu PAH. Bezpieczeństwo stosowania było dalej oceniane w ramach długoterminowego przedłużenia badania z udziałem 38 spośród 41 pacjentów. Zaobserwowane działania niepożądane, ocenione jako związane ze stosowaniem ambrisentanu, były zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w kontrolowanych badaniach prowadzonych u pacjentów dorosłych, przy czym najczęściej występowały ból głowy (15%, 6/41 pacjentów podczas 24-tygodniowego otwartego badania fazy 2b oraz 8%, 3/38 pacjentów podczas długoterminowego przedłużenia badania klinicznego) i przekrwienie błony śluzowej nosa (8%, 3/41 pacjentów podczas 24-tygodniowego otwartego badania fazy 2b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

¹ Dla dawki 2,5 mg i 7,5 mg są dostępne tabletki po 2,5 mg lub 7,5 mg innych produktów leczniczych zawierających ambrisentan.

Nie ma doświadczenia związanego ze stosowaniem ambrisentanu w dawkach większych niż 10 mg na dobę u pacjentów z PAH. U zdrowych ochotników stosowanie pojedynczej dawki 50 i 100 mg (5-10 razy większe, niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna) wiązało się z występowaniem bólu głowy, uderzeń gorąca, zawrotami głowy, nudnościami i obrzękiem błony śluzowej nosa.

Ze względu na mechanizm działania ambrisentanu, jego przedawkowanie może prowadzić do hipotonii (patrz punkt 5.3). W przypadku znacznej hipotonii może być konieczne aktywne wspomaganie układu sercowo-naczyniowego. Nie jest dostępna swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX02

Mechanizm działania

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy pochodnych kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ET_A). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii PAH.

- Ambrisentan jest silnym (K_i 0,016 mM) i wysoce selektywnym antagonistą ET_A (około 4000-krotnie bardziej selektywnym w stosunku do ET_A niż do ET_B).
- Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ET_A, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekazyńców, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich.
- Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ET_A w porównaniu z receptorami ET_B umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ET_B wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, kluczowe badania fazy 3. W pierwszym badaniu uczestniczyło 201 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 5 mg i 10 mg ambrisentanu z placebo. W drugim badaniu uczestniczyło 192 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 2,5 mg i 5 mg ambrisentanu z placebo. W obydwu badaniach ambrisentan dołączano do stosowanego przez pacjentów leczenia wspomagającego/podstawowego, które mogło obejmować skojarzenie digoksyny, leków przeciwzkrzepowych, diuretyków, tlenu i leków rozkurczających naczynia (antagonistów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy). Do badań tych kwalifikowano pacjentów z idiopatycznym PAH lub z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD). U większości pacjentów występowały objawy odpowiadające klasie czynnościowej II (38,4%) lub klasie III (55,0%) wg WHO. Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą wątroby (marskość lub klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz) oraz pacjenci stosujący inne leczenie PAH (np. prostanoidy) byli wykluczeni z badania. W badaniach tych nie oceniano parametrów hemodynamicznych. Pierwszorzędowym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniach fazy 3 była poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6 minutowego marszu (ang. 6 *minute walk distance*, 6MWD) po 12 tygodniach w odniesieniu do wyniku wyjściowego. W obu badaniach leczenie każdą z dawek ambrisentanu powodowało istotną poprawę 6MWD.

W pierwszym i drugim badaniu odpowiednie poprawa średniego wyniku 6MWD względem placebo w grupie otrzymującej dawkę 5 mg w tygodniu 12 wynosiła odpowiednio 30,6 m (95% CI: od 2,9 do 58,3; $p=0,008$) oraz 59,4 m (95% CI: 29,6 to 89,3; $p<0,001$). W pierwszym badaniu poprawa średniego wyniku 6MWD względem placebo w grupie otrzymującej dawkę 10 mg w tygodniu 12. wynosiła 51,4 m (95% CI: od 26,6 do 76,2; $p<0,001$).

Przeprowadzono połączoną analizę (pre-specified) badań III fazy. W porównaniu do placebo średnia poprawa wyniku 6MWD wynosiła 44,6 m (95% CI: od 24,3 do 64,9; $p<0,0001$) w grupie dawki 5 mg oraz 52,5 m (95% CI: od 28,8 do 76,2 m; $p<0,001$) w grupie dawki 10 mg.

W drugim badaniu (analiza dla wszystkich dawek) leczenie ambrisentanem było związane z istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu PAH w porównaniu z placebo ($p<0,001$) oraz ze zmniejszeniem ryzyka względnego o 80% (95% CI: 47% to 92%). Kryteria oceny obejmowały: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizację z powodu PAH, zabieg septostomii przedsiolkowej, konieczność dołączenia innych leków z powodu PAH i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii. Analizując wpływ wszystkich stosowanych dawek, stwierdzono statystycznie istotną ($3,41 \pm 6,96$) poprawę czynnościową względem placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$), ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36. Stosowanie ambrisentanu istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności wg Borga (ang. *Borg Dyspnea Index*, BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI -1,1 vs. placebo; 95% CI: -1,8 to -0,4; $p=0,019$; dane dla wszystkich dawek).

Dane z obserwacji długoterminowej

Pacjentów uczestniczących w pierwszym i drugim badaniu włączano do długoterminowego badania, prowadzonego na zasadzie próby otwartej ($n=383$). Całkowita średnia ekspozycja wynosiła około 145 ± 80 tygodni, a maksymalna ekspozycja około 295 tygodni. Głównymi punktami końcowymi tego badania była częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych związanych z długoterminową ekspozycją na ambrisentan u pacjentów, w tym na wyniki testów czynnościowych wątroby. Informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskane po długotrwałej ekspozycji na ambrisentan w tym badaniu były zgodne z tymi, które obserwowano w 12-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo.

Obserwowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów otrzymujących ambrisentan (łącznie dla grupy otrzymującej ambrisentan w różnych dawkach) po 1, 2 i 3 latach wynosiło odpowiednio 93%, 85% i 79%.

W prowadzonym na zasadzie otwartej próby badaniu (badanie bezpieczeństwa oceniające testy czynnościowe wątroby) oceniano wpływ stosowania ambrisentanu na zwiększenie aktywności aminotransferaz u 36 pacjentów, u których uprzednio przerwano leczenie innymi lekami z grupy ERA z powodu nieprawidłowości w aktywnościach tych enzymów. W okresie leczenia ambrisentanem trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiła potwierdzona aktywność AlAT w surowicy $>3 \times$ GGN, które wymagałoby trwałego odstawienia leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę ambrisentanu zwiększono z 5 mg do 10 mg.

Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN we wszystkich badaniach fazy II i III (w tym w otwartych badaniach długoterminowych) wynosiła 17 z 483 pacjentów ze średnim okresem ekspozycji wynoszącym 79,5 tygodnia. Odpowiada to częstości 2,3 zdarzeń na 100 lat ekspozycji na ambrisentan na pacjenta. W długoterminowym prowadzonym na zasadzie otwartej próby rozszerzeniu badania, 2-letnie ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz w osoczu $>3 \times$ GGN u pacjentów leczonych ambrisentanem wynosiło 3,9%.

Dodatkowe informacje kliniczne

W badaniu fazy 2 u pacjentów z PAH po 12 tygodniach zaobserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych (n=29). Leczenie ambrisentanem było związane ze zwiększeniem średniego wskaźnika sercowego, obniżeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniem średniego oporu naczyniowego w tętnicy płucnej.

Podczas leczenia ambrisentanem obserwowano zmniejszenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni, średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w chwili zakończenia badania, oceniane względem wartości wyjściowych wynosiło odpowiednio 3 mmHg i 4,2 mmHg. W długoterminowym badaniu średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat.

W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu lub sildenafilu, a skojarzenie to było dobrze tolerowane. Liczba pacjentów, którzy otrzymywali równocześnie ambrisentan i sildenafil w badaniu przedłużonym oraz badaniu oceniającym testy czynnościowe wątroby, wynosiła odpowiednio 22 (5,7%) i 17 (47%). U pacjentów tych nie występowały żadne dodatkowe problemy dotyczące bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna terapii skojarzonej z tadalafillem

Przeprowadzone zostało wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy z aktywnym komparatorem, podwójnie ślełą próbą i o przebiegu zależnym od zdarzeń, oceniające skuteczność terapii początkowej ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafillem w porównaniu do monoterapii ambrisentanem oraz tadalafillem. Badanie to przeprowadzono u 500 pacjentów z nieleczonym wcześniej PAH, z randomizacją odpowiednio 2:1:1. Żaden z pacjentów nie otrzymywał samego placebo. Główna analiza dotyczyła grupy poddanej terapii skojarzonej w porównaniu do połączonych grup poddanych monoterapiom. Dokonano również dodatkowych porównań grupy z terapią skojarzoną z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapiom. Zgodnie z kryteriami badania, z badania zostali wyłączeni pacjenci ze znaczną niedokrwistością, zatrzymaniem płynów oraz rzadkimi chorobami siatkówki. Wyłączeni zostali również pacjenci, u których wyjściowa wartość ALAT i AspAT była większa niż dwukrotność górnej granicy normy.

W momencie rozpoczęcia badania, 96% pacjentów stanowiły osoby nie poddane wcześniej jakiegokolwiek terapii właściwej dla PAH, a średni czas od postawienia diagnozy do włączenia pacjenta do badania wynosił 22 dni. Pacjenci początkowo otrzymywali ambrisentan w dawce 5 mg i tadalafil w dawce 20 mg, a następnie zwiększano dawkę do 40 mg tadalafilu w 4. tygodniu oraz do 10 mg ambrisentanu w 8. tygodniu, o ile nie wystąpiły problemy z tolerancją. Okres trwania terapii w ramach badania z podwójnie ślełą próbą wyniósł ponad 1,5 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło wystąpienie pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia, zdefiniowanego jako:

- śmierć, lub
- hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH,
- progresja choroby,
- niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna.

Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 54 lata (SD 15; przedział 18 – 75 lat). W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu pacjenci byli sklasyfikowani według WHO do klasy czynnościowej II (31%) i III (69%). W grupie poddanej badaniu, PAH najczęściej spowodowane było uwarunkowaniem genetycznym lub miało przyczynę idiopatyczną (56%), rzadziej występowało w związku z zaburzeniami tkanki łącznej (37%), w powiązaniu z lekami lub toksynami (3%), ze skorygowaną wrodzoną prostą wadą serca (2%) oraz z zakażeniem HIV (2%). Średni wynik przeprowadzonego początkowo testu 6-minutowego marszu (6MWD) u pacjentów z II i III klasy czynnościowej WHO wynosił 353 metry.

Wyniki w punkcie końcowym

Leczenie w terapii skojarzonej skutkowało 50-procentową redukcją ryzyka (ryzyko względne [ang. *hazard ratio*, HR] 0,502; 95% CI: 0,348 do 0,724; $p=0,0002$) wystąpienia złożonego punktu końcowego, związanego z niepowodzeniem klinicznym przed końcową wizytą oceniającą, w porównaniu do połączonej grupy poddanej monoterapii (wykres nr 1 i tabela nr 1). Efekt terapeutyczny spowodowany 63-procentową redukcją liczby hospitalizacji po stosowaniu terapii skojarzonej, został osiągnięty wcześniej i utrzymany. Skuteczność terapii skojarzonej w pierwszorzędownym punkcie końcowym była spójna w porównaniu z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapii oraz między poszczególnymi podgrupami różniącymi się wiekiem, pochodzeniem etnicznym, regionem geograficznym oraz etiologią choroby (IPA/hPAH i PAH-CTD). Efekt był istotny zarówno dla pacjentów z II jak i III klasy czynnościowej WHO.

Wykres nr 1

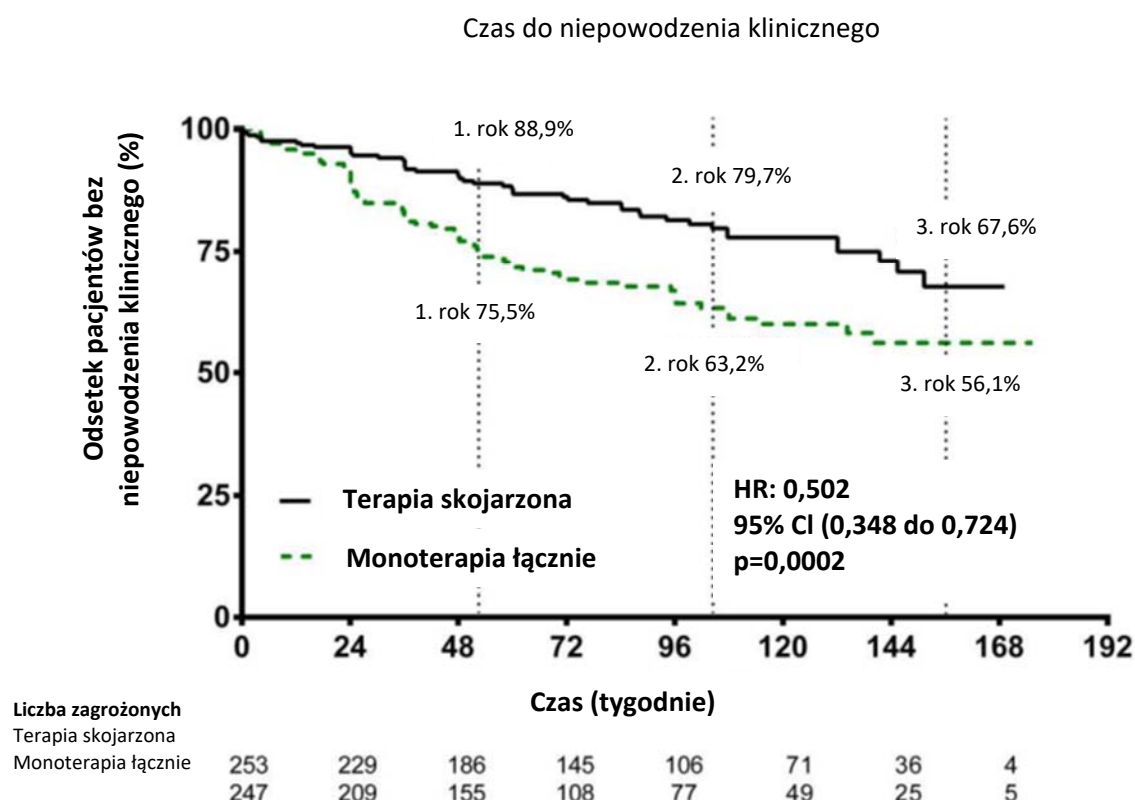


Tabela nr 1

	Ambrisentan + Tadalafil (n=253)	Monoterapia łącznie (n=247)	Ambrisentan monoterapia (n=126)	Tadalafil monoterapia (n=121)
Czas do pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzonego)				
Niepowodzenie kliniczne, liczba (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Wartość p, test log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Składowe pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzone)				
Śmierć (wszystkie przyczyny)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)

Progresja choroby	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia PAH (stwierdzonej)				
Pierwsza hospitalizacja, liczba (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Wartość p, test log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Drugorzędowe punkty końcowe

Badano następujące drugorzędowe punkty końcowe:

Tabela nr 2

Drugorzędowe punkty końcowe (zmiana od stanu wyjściowego do 24. tygodnia)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapia łącznie	Różnica i przedział ufności	Wartość p
NT-proBNP (% redukcji)	-67,2	-50,4	Różnica % -33,8; 95% CI: -44,8 do -20,7	p<0,0001
% pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią kliniczną w 24. tygodniu	39	29	Współczynnik ryzyka 1,56; 95% CI: 1,05 do 2,32	p=0,026
6MWD (metry, mediana zmiany)	49,0	23,8	22,75m; 95% CI: 12,00 do 33,50	p<0,0001

Idiopatyczne zwłóknienie płuc

Badanie przeprowadzane u 492 pacjentów (ambrisentan n=329, placebo n=163) chorych na idiopatyczne zwłóknienie płuc z których 11% miało również PAH (grupa 3 zgodnie z klasyfikacją WHO) zostało przerwane na wczesnym etapie ze względu na fakt, iż niemożliwe okazało się osiągnięcie pierwotnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (badanie ARTEMIS-IPF). W grupie leczonej ambrisentanem stwierdzono dziewięćdziesiąt przypadków (27%) postępującego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc (z włączeniem hospitalizacji ze względu na problemy z oddychaniem) lub śmierci w porównaniu z 28 takimi przypadkami (17%) w grupie pacjentów którym podawano placebo. W związku z tym ambrisentan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc z lub bez PAH. (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ambrisentanu stosowanego raz na dobę przez 24 tygodnie oceniono w otwartym, niekontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 41 pacjentów pediatrycznych chorych na PAH, którzy byli w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia (mediana: 13 lat). Etiologia PAH była idiopatyczna (n=26; 63%), przetrwałe wrodzone PAH pomimo korekcji chirurgicznej (n=11; 27%), PAH wtórne do choroby tkanki łącznej (n=1; 2%) lub występujące rodzinie (n=3; 7,3%). Spośród 11 pacjentów z wrodzoną wadą serca, 9 miało ubytek przegrody międzykomorowej, 2 miało ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, a 1 przetrwał przewód tętniczy. W momencie rozpoczynania leczenia w badaniu pacjenci byli sklasyfikowani do klasy czynnościowej II (n=32; 78%) lub III (n=9; 22%) wg WHO.

W momencie włączenia do badania pacjenci przyjmowali produkty lecznicze stosowane w leczeniu PAH (najczęściej PDE5i w monoterapii [n=18; 44%], PDE5i w skojarzeniu z prostanoidami [n=8; 20%]) lub prostanoidami w monoterapii [n=1; 2%]) i kontynuowali to leczenie PAH podczas badania. Pacjentów podzielono na dwie grupy po względem otrzymywanej dawki ambrisentanu: grupę otrzymującą raz na dobę ambrisentan w dawce 2,5 mg lub 5 mg (mała dawka, n=21) oraz grupę otrzymującą raz na dobę ambrisentan w dawce 2,5 mg lub 5 mg, zwiększanej stopniowo do 5 mg, 7,5 mg lub 10 mg w zależności od masy ciała (duża dawka, n=20). Po 2 tygodniach, łącznie u 20 pacjentów z obu grup dawkowania zwiększono dawkę na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia; badanie ukończyło 37 pacjentów; 4 pacjentów wycofało się z badania.

Nie zaobserwowano trendu, aby dawka ambrisentanu miała wpływ na główny wynik w zakresie skuteczności dotyczący wydolności wysiłkowej (6MWD). Średnia zmiana 6MWD w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu u pacjentów w grupie otrzymującej małą i dużą dawkę przy pomiarze wykonanym na początku badania i w 24. tygodniu wyniosła odpowiednio +55,14 m (95% CI: 4,32 do 105,95) u 18 pacjentów i +26,25 m (95% CI: -4,59 do 57,09) u 18 pacjentów. Średnia zmiana 6MWD w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu dla wszystkich 36 pacjentów (łącznie dla obu dawek) wyniosła +40,69 m (95% CI: 12,08 do 69,31). Wyniki te były zgodne z danymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów. W 24. tygodniu u 95% i 100% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio małą i dużą dawkę stan był stabilny (klasa czynnościowa niezmieniona lub lepsza). Szacunkowa ocena przeżycia Kaplana–Meiera bez zdarzeń dotyczących pogorszenia PAH (zgon [z dowolnej przyczyny], przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH lub pogorszenie stanu zdrowia związane z PAH) w 24. tygodniu wyniosła odpowiednio 86% i 85% w przypadku grupy otrzymującej odpowiednio: małą i dużą dawkę.

Hemodynamikę zmierzono u 5 pacjentów (z grupy otrzymującej małą dawkę). Średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości wyjściowych wyniosło +0,94 l/min/m², średnie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wyniosło -2,2 mmHg, a średnie zmniejszenie płucnego oporu naczyniowego (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) wyniosło -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

U pacjentów pediatrycznych chorych na PAH, którzy otrzymywali ambrisentan przez 24 tygodnie, obniżenie średniej geometrycznej NT-pro-BNP w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło 31% w grupie otrzymującej małą dawkę (2,5 i 5 mg) i 28% w grupie otrzymującej dużą dawkę (5; 7,5 i 10 mg).

Badanie długoterminowe

Dane długoterminowe uzyskano dla 38 z 41 pacjentów leczonych ambrisentanem w ramach 24-tygodniowego randomizowanego badania klinicznego. Średni czas ekspozycji na leczenie ambrisentanem wynosił $3,4 \pm 1,8$ lat (do 6,4 lat), przy czym 63% pacjentów leczono przez co najmniej 3 lata, a 42% przez co najmniej 4 lata. W ramach przedłużonej, otwartej fazy badania pacjenci mogli otrzymywać dodatkowe leczenie stosowane w PAH. U większości pacjentów rozpoznano idiopatyczne lub dziedziczne PAH (68%). Ogółem 46% pacjentów pozostało w II klasie czynnościowej wg WHO. Szacowna ocena przeżycia Kaplana–Meiera wyniosła odpowiednio 94,42% i 90,64% po 3 i 4 latach od rozpoczęcia leczenia. W tych samych punktach czasowych u 77,09% i 73,24% pacjentów nie doszło do zaostrzenia PAH, przy czym zaostrzenie definiowano jako zgon (z dowolnej przyczyny), kwalifikację do przeszczepienia płuc lub septostomii przedsionkowej bądź zaostrzenie PAH prowadzące do hospitalizacji, zmiany dawki ambrisentanu, dodania lub zmiany dawki dotychczas stosowanego produktu leczniczego w leczeniu PAH, wzrostu klasy czynnościowej WHO, pogorszenia wyniku 6MWD lub wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych prawokomorowej niewydolności serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ambrisentan jest szybko wchłaniany u ludzi. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ambrisentanu w osoczu ($C_{\max}$) występuje zazwyczaj około 1,5 godziny po podaniu leku, zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku. $C_{\max}$ i pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) zwiększają się w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Stan stacjonarny zazwyczaj uzyskuje się po 4 dniach powtarzanego podawania.

Badanie wpływu pokarmu po podaniu ambrisentanu zdrowym ochotnikom na czczo lub po posiłku wysokotłuszczowym wykazało, że $C_{\max}$ ulega zmniejszeniu o 12%, natomiast AUC nie ulega zmianie. Takie zmniejszenie maksymalnego stężenia nie jest istotne klinicznie, w związku z tym ambrisentan można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Ambrisentan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. W warunkach *in vitro* stopień wiązania ambrisentanu z białkami osocza wynosi średnio 98,8% i jest niezależny od stężenia w zakresie od 0,2 do 20 mikrogramów/ml. Ambrisentan wiąże się głównie z albuminami (96,5%), a w mniejszym stopniu także z glikoproteiną kwaśną α_1 .

Dystrybucja ambrisentanu w erytrocytach jest mała, ze średnim wskaźnikiem krew:osocze wynoszącym odpowiednio 0,57 u mężczyzn i 0,61 u kobiet.

Metabolizm

Ambrisentan jest niesulfonamidowym (należącym do pochodnych kwasu propionowego) antagonistą receptora endoteliny (ERA).

Ambrisentan jest glukuronidowany przez kilka izoenzymów UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S), tworząc glukuronid ambrisentanu (13%). Ambrisentan jest także metabolizowany przez utlenianie, głównie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP3A5 i CYP2C19, tworząc 4-hydroksymetyloambrisentan (21%), który jest następnie glukuronidowany do glukuronidu 4-hydroksymetyloambrisentanu (5%). Powinowactwo wiązania 4-hydroksymetyloambrisentanu z ludzkim receptorem endoteliny jest 65 razy mniejsze niż w przypadku ambrisentanu. Dlatego w stężeniach występujących w osoczu (około 4% w stosunku do macierzystego ambrisentanu), 4-hydroksymetyloambrisentan nie wydaje się mieć udziału w aktywności farmakologicznej ambrisentanu.

Z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan w stężeniu 300 μ M powodował, w stopniu mniejszym niż 50%, zahamowanie UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) i enzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). W warunkach *in vitro* ambrisentan nie wykazuje hamującego działania, w stężeniach istotnych klinicznie, na białka transportujące u ludzi, w tym transport zależny od glikoproteiny-P (Pgp), BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 i NTCP. Ponadto ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2 w hepatocytach szczurzych. Uwzględniając wszystkie dane, z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan, w klinicznie istotnych stężeniach ($C_{\max}$ w surowicy do 3,2 μ M) nie powinien mieć wpływu na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymy cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 lub transport za pośrednictwem BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 lub NTCP.

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę i farmakodynamikę pojedynczej dawki warfaryny (25 mg), mierzony na podstawie czasu protrombinowego (PT) i wskaźnika INR, oceniano u 20 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wykazywał żadnego istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny. Podobnie też, równoczesne podawanie warfaryny nie miało wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ 7-dniowego podawania sildenafilu (w dawce 20 mg trzy razy na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oraz wpływ 7-dniowego podawania ambrisentanu (w dawce 10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki sildenafilu oceniano u 19 zdrowych ochotników. Z wyjątkiem 13% zwiększenia $C_{\max}$ sildenafilu po równoczesnym podawaniu z ambrisentanem, nie zaobserwowano innych zmian parametrów farmakokinetycznych sildenafilu, N-desmetylosildenafilu ani ambrisentanu. Uważa się, że ten niewielkie zwiększenie $C_{\max}$ sildenafilu nie jest istotne klinicznie (patrz punkt 4.5).

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki tadalafilu oraz wpływ tadalafilu w stanie stacjonarnym (40 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oceniano u 23 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wywierał jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tadalafilu. Jednocześnie stosowany tadalafil nie wpływał również na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ powtarzanych dawek ketokonazolu (w dawce 400 mg raz na dobę) na farmakokinetykę dawki pojedynczej 10 mg ambrisentanu oceniano u 16 zdrowych ochotników. Ekspozycja na ambrisentan, oceniana na podstawie $AUC_{(0-\infty)}$ i $C_{\max}$, była większa odpowiednio o 35% i 20%. Nie wydaje się, aby taka zmiana ekspozycji miała jakiegokolwiek znaczenie kliniczne, w związku z czym ambrisentan można podawać równocześnie z ketokonazolem.

U zdrowych ochotników badano wpływ wielokrotnych dawek cyklosporyny A (100 – 150 mg dwa razy na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu (w dawce 5 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym oraz wpływ wielokrotnych dawek ambrisentanu (5 mg raz na dobę) na farmakokinetykę cyklosporyny A (100 – 150 mg dwa razy na dobę) w stanie stacjonarnym. Po podaniu wielokrotnych dawek cyklosporyny A, wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-\tau)}$ dla ambrisentanu zwiększyły się (odpowiednio o 48% i 121%). W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Jednakże, wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycję na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest wymagane.

W grupie zdrowych ochotników badano wpływ natychmiastowego stosowania wielokrotnych dawek ryfampicyny (600 mg raz na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu w stanie stacjonarnym (podawanego 10 mg raz na dobę). Po podaniu początkowych dawek ryfampicyny stwierdzono przemijające zwiększenie $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentanu (121% i 116% odpowiednio po pierwszej i drugiej dawce ryfampicyny), prawdopodobnie z powodu hamowania OATP przez ryfampicynę. Tym niemniej, do 8. dnia nie stwierdzono żadnego, istotnego klinicznie wpływu wielokrotnych dawek ryfampicyny na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wpływ wielokrotnych dawek ambrisentanu (10 mg) na farmakokinetykę dawki pojedynczej digoksyny oceniano u 15 zdrowych ochotników. Wielokrotne dawki ambrisentanu powodowały niewielkie zwiększenie ($AUC_{0-\text{last}}$) i minimalnego stężeń digoksyny w osoczu oraz zwiększenia stężenia maksymalnego $C_{\max}$ digoksyny o 29%. Zwiększenie ekspozycji na digoksynę podczas stosowania wielokrotnych dawek ambrisentanu nie zostało uznane za klinicznie istotne i nie wymaga dostosowywania dawek digoksyny (patrz punkt 4.5).

Wpływ 12-dniowego podawania ambrisentanu (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego etynyloestradiol (35 µg) i noretyndron (1 mg) był przedmiotem badania prowadzonego u zdrowych ochotniczek. Wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-\infty)}$ były nieco zmniejszone dla etynyloestradiolu (odpowiednio o 8% i 4%) oraz nieco zwiększone dla noretyndronu (odpowiednio o 13% i 14%). Opisane zmiany w warunkach ekspozycji na etynyloestradiol i noretyndron były niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby miały znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Ambrisentan i jego metabolity są wydalone głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalone z moczem po podaniu doustnym, przy czym 3,3% stanowi niezmieniony ambrisentan. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi od 13,6 do 16,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci dorośli (płeć, wiek)

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z PAH stwierdzono, że płeć ani wiek nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży. Farmakokinetykę badano u dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat do ukończenia 18 roku życia w jednym badaniu klinicznym.

Farmakokinetyka ambrisentanu po podaniu doustnym pacjentom z PAH w wieku od 8 lat do ukończenia 18 roku życia, była zasadniczo zgodna z farmakokinetyką u osób dorosłych po uwzględnieniu masy ciała. Dane uzyskane z modelu ekspozycji u dzieci i młodzieży w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) dla małych i dużych dawek dla wszystkich 18 przedziałów masy ciała mieściły się między 5. i 95. percentylem historycznej ekspozycji u pacjentów dorosłych, odpowiednio przy małej dawce (5 mg) lub dużej dawce (10 mg).

Zaburzenia czynności nerek

Przemiana ambrisentanu nie jest w istotny sposób uzależniona od metabolizmu nerkowego lub klirensu (wydalania) nerkowego. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że klirens kreatyniny stanowi zmienną, jaka ma statystycznie istotny wpływ na klirens ambrisentanu po podaniu doustnym. Skala zmniejszenia klirensu po podaniu doustnym jest niewielka (20–40%) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w związku z tym jest mało prawdopodobne, aby miała ona jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Jednakże, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że klirens po podaniu doustnym zmniejsza się wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Jednakże, wpływ stężenia bilirubiny jest umiarkowany (w porównaniu z typowym pacjentem ze stężeniem bilirubiny 0,6 mg/dl, u pacjenta ze zwiększonym stężeniem bilirubiny wynoszącym 4,5 mg/dl klirens ambrisentanu po podaniu doustnym byłby mniejszy o około 30%). Nie badano farmakokinetyki ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez niej). Dlatego, nie należy rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bądź istotnym klinicznie podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy ($>3 \times GGN$)), (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na działanie typowe dla tej klasy leków, duża, pojedyncza dawka ambrisentanu (np. w przypadku przedawkowania) może obniżać ciśnienie tętnicze powodując niedociśnienie i objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych.

Ambrisentan nie jest inhibitorem transportu kwasów żółciowych i nie wykazano, aby powodował jawną hepatotoksyczność.

Po długotrwałym podawaniu ambrisentanu gryzoniom w dawkach mniejszych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, obserwowano stan zapalny i zmiany nabłonka jamy nosowej. U psów, po długotrwałym stosowaniu dużych dawek ambrisentanu i ekspozycji przekraczającej 20 razy ekspozycję u ludzi obserwowano niewielkie reakcje zapalne.

Zaobserwowano przerost małżowin kości sitowej w jamie nosowej szczurów podczas ekspozycji na ambrisentan prowadzącej do trzykrotnego przekroczenia AUC w porównaniu do zastosowań klinicznych. Przerostu kości nosa nie obserwowano podczas badań u myszy i u psów. Na podstawie doświadczeń z innymi cząsteczkami przyjęto, że przerost małżowin nosowych u szczurów był powodem zmian zapalnych w tym obszarze.

Ambrisentan w dużych stężeniach wykazywał działania klastogenne na komórki ssaków *in vitro*. Ambrisentan nie wykazywał działań mutagennych i genotoksycznych u bakterii, jak również nie powodował takich działań podczas dwóch badań *in vivo* prowadzonych na gryzoniach.

W 2-letnich badaniach u szczurów i myszy, w których lek był podawany doustnie, nie stwierdzono właściwości rakotwórczych. Występowało niewielkie zwiększenie częstości występowania gruczolakowłókniaków sutka - łagodnych guzów - jedynie u samców szczurów, które otrzymywały największą dawkę. Ekspozycja układowa na ambrisentan u samców szczurów po tej dawce (w oparciu o AUC w stanie stacjonarnym) była 6-krotnie większa niż występująca po dawce klinicznej 10 mg/dobę.

W badaniach toksyczności i płodności, po zastosowaniu doustnych dawek wielokrotnych, u samców szczurów i myszy obserwowano zanik kanalików nasiennych, czasem związany z brakiem wydzielania nasienia bez marginesu bezpieczeństwa. Zmiany w kanalikach nasiennych nie zawsze całkowicie ustępowały w okresie po odstawieniu leczenia. Nie stwierdzono jednak zmian w jądrach w badaniach prowadzonych na psach trwających do 39 tygodni i związanych z zastosowaniem dawek 35 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi (na podstawie AUC). U samców szczurów ambrisentan nie miał wpływu na ruchliwość plemników, niezależnie od badanej dawki (do 300 mg/kg mc./dobę). Po podaniu dawki 300 mg/kg mc./dobę występowało niewielkie (<10%) zmniejszenie odsetka morfologicznie prawidłowych plemników, jednak nie występowało ono po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę (odpowiednik ponad 9-krotnie większej ekspozycji na lek niż po podaniu dawki 10 mg/dobę w warunkach klinicznych). Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany.

Wykazano, że ambrisentan wywiera działanie teratogenne u szczurów i królików. Po zastosowaniu każdej stosowanej dawki obserwowano nieprawidłowości żuchwy, języka i (lub) podniebienia. Ponadto, w badaniu prowadzonym na szczurach obserwowano zwiększenie częstości występowania wady przegrody międzykomorowej, wady pnia naczyniowego, nieprawidłowości tarczycy i grasicy, kostnienia trzonu kości klinowej oraz występowanie tętnicy pępkowej po lewej stronie pęcherza moczowego zamiast po prawej. Teratogenność jest podejrzanym skutkiem działania klasy leków ERA.

Podawanie ambrisentanu u samic szczurów począwszy od okresu późnej ciąży oraz w okresie laktacji powodowało niepożądane zachowania matki, zmniejszone przeżycie noworodków i upośledzenie zdolności rozrodczej potomstwa (stwierdzano zmniejszenie jąder podczas badań sekcyjnych) po ekspozycji na lek powodującej trzykrotne przekroczenie AUC uzyskiwanego podczas stosowania maksymalnych dawek u ludzi.

U młodych szczurów, którym podawano ambrisentan drogą pokarmową raz na dobę od 7. do 26., 36. lub 62. dnia po urodzeniu, stwierdzono zmniejszenie masy mózgu (-3% do -8%) bez zmian morfologicznych lub neurobehawioralnych po wystąpieniu szmerów oddechowych, bezdechu i niedotlenienia. Efekty te występowały w ekspozycji wynoszącej od około 1,8 do 7-krotności ekspozycji u pacjentów pediatrycznych po dawce 10 mg (wiek 9 do 15 lat), w oparciu o AUC. Znaczenie kliniczne tej obserwacji dla populacji pediatrycznej nie jest w pełni zrozumiałe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa
Czerwień Allura AC, lak aluminiowy (E 129)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Biały blister PVC/PVDC/Aluminium: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed światłem.

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/Aluminium: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium lub blistry jednodawkowe z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Wielkość opakowań jednostkowych – 30 x 1 tabletki powlekane.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26224 i 26225

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.11.2023