

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Accord 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 37,50 mg laktosy (ve formě monohydrátu), přibližně 0,14 mg sójového lecithinu (E322) a přibližně 0,08 mg hlinitého laku červeně Allura AC (E129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „5“ na jedné straně a o rozměrech přibližně 7,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ambrisentan Accord je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) II. a III. funkční třídy (FC) dle klasifikace WHO u dospělých pacientů včetně použití v kombinované terapii (viz bod 5.1). Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) a PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně.

Ambrisentan Accord je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) II. až III. funkční třídy (FC) dle klasifikace WHO u dospívajících a dětí (ve věku od 8 do méně než 18 let) včetně použití v kombinované terapii. Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH), familiární a korigované vrozené PAH a PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou PAH.

Dávkování

Dospělí

Ambrisentan v monoterapii

Ambrisentan Accord se užívá perorálně v počáteční dávce 5 mg jedenkrát denně a dávka může být zvýšena na 10 mg denně v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti.

Ambrisentan v kombinaci s tadalafillem

Pokud je používán v kombinaci s tadalafillem, Ambrisentan má být titrován do dávky 10 mg jednou denně.

Ve studii AMBITION pacienti užívali 5 mg ambrisentanu denně po dobu prvních 8 týdnů před zvýšením až na 10 mg, v závislosti na snášenlivosti (viz bod 5.1). Při užívání v kombinaci s tadalafillem, pacienti začínali s 5 mg ambrisentanu a 20 mg tadalafilu. V závislosti na snášenlivosti byla dávka tadalafilu zvýšena na 40 mg po čtyřech týdnech a dávka ambrisentanu byla snížena na 10 mg po osmi týdnech. Toho dosáhlo více než 90 % pacientů. Dávky také mohly být sníženy v závislosti na snášenlivosti.

Na základě omezených údajů lze usuzovat, že náhlé přerušení léčby ambrisentanem není spojeno s opětovným zhoršením PAH.

Ambrisentan v kombinaci s cyklosporinem A

Pokud je u dospělých ambrisentan podáván společně s cyklosporinem A, má být jeho dávka omezena na 5 mg jednou denně a pacient má být pečlivě monitorován (viz body 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti ve věku od 8 do méně než 18 let

Ambrisentan v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčebnými režimy k léčbě PAH

Ambrisentan Accord se užívá perorálně podle níže uvedeného dávkovacího schématu:

Tělesná hmotnost (kg)	Počáteční dávka jednou denně (mg)	Následná titrace dávky podávané jednou denně (mg) ^a
≥ 50	5	10
≥ 35 až < 50	5	7,5*
≥ 20 až < 35	2,5*	5
a = v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti (viz bod 5.1)		

Ambrisentan v kombinaci s cyklosporinem A

U pediatrických pacientů při současném podávání s cyklosporinem A má být dávka ambrisentanu u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg omezena na 5 mg jednou denně nebo u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 až < 50 kg na 2,5 mg* jednou denně. Pacient má být pečlivě monitorován (viz body 4.5 a 5.2).

* Pro dávky vyžadující sílu 2,5 mg nebo 7,5 mg má být použit jiný přípravek dostupný na trhu.

Speciální populace

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let věku není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) jsou s podáváním ambrisentanu jen omezené zkušenosti; proto u této skupiny pacientů musí být léčba zahajována s opatrností a zvláštní opatrnost je nezbytná zejména při zvýšení dávky ambrisentanu na 10 mg.

Porucha funkce jater

Ambrisentan nebyl hodnocen u jedinců s poruchou funkce jater (s cirhózou nebo bez cirhózy). Vzhledem k tomu, že hlavní metabolickou cestou ambrisentanu je glukuronidace a oxidace s následným vylučováním žlučí, lze předpokládat, že jaterní poškození může zvýšit expozici (C_{max} a AUC) ambrisentanu. Léčba ambrisentanem se nesmí zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo

s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz (více než trojnásobek horního limitu normálních hodnot ($> 3 \times \text{ULN}$); viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ambrisentanu u dětí mladších než 8 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (údaje dostupné pro juvenilní zvířata viz bod 5.3).

Způsob podání

Ambrisentan je určen k perorálnímu podání. Doporučuje se užívat tablety celé, nalačno nebo s jídlem. Doporučuje se, aby tableta nebyla dělena, drcena ani žvýkána.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

Ženy v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

Kojení (viz bod 4.6).

Těžká porucha funkce jater (s cirhózou nebo bez cirhózy) (viz bod 4.2).

Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT)) $> 3 \times \text{ULN}$ (viz body 4.2 a 4.4).

Idiopatická plicní fibróza (IPF) se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ambrisentan nebyl hodnocen u dostatečného množství pacientů, aby bylo možno určit poměr prospěchu/rizika u pacientů s PAH I. funkční třídy dle klasifikace WHO.

U pacientů s PAH IV. funkční třídy dle klasifikace WHO nebyla účinnost ambrisentanu v monoterapii hodnocena. Při zhoršení klinického stavu má být zvážena léčba, která se doporučuje při těžkém stadiu tohoto onemocnění (např. epoprostenol).

Jaterní funkce

S PAH bývají spojeny poruchy jaterních funkcí. Při léčbě ambrisentanem byly zaznamenány případy odpovídající autoimunitní hepatitidě, včetně možné exacerbace již existující autoimunitní hepatitidy, poškození jater a zvýšené hodnoty jaterních enzymů vznikající v možné souvislosti s léčbou (viz body 4.8 a 5.1). Před zahájením léčby ambrisentanem proto mají být posouzeny jaterní aminotransferázy (ALT a AST) a léčba nesmí být zahájena u pacientů s výchozími hodnotami ALT a/nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ (viz bod 4.3).

Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky poškození jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud dojde u pacienta k rozvoji přetrvávajícího, nejasného, klinicky významného zvýšení hodnot ALT a/nebo AST nebo je-li zvýšení hodnot ALT a/nebo AST spojeno se známkami nebo příznaky jaterního poškození (např. žloutenka), má být terapie ambrisentanem přerušena.

U pacientů bez klinických příznaků jaterního poškození nebo žloutenky může být po úpravě hodnot jaterních enzymů zváženo opětovné zahájení léčby ambrisentanem. Doporučuje se konzultace s hepatologem.

Koncentrace hemoglobinu

Při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byly zaznamenány snížené koncentrace hemoglobinu a snížení hematokritu. K tomuto snížení došlo většinou v průběhu prvních 4 týdnů léčby a později se hodnoty hemoglobinu obvykle stabilizovaly. Střední snížení koncentrace hemoglobinu od výchozích hodnot (v rozmezí od 0,9 do 1,2 g/dl) přetrvávalo po dobu až 4 let během léčby ambrisentanem v dlouhodobém otevřeném rozšíření pivotních klinických studií fáze 3. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující krevní transfuzi (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnou anémií se zahájení léčby ambrisentanem nedoporučuje. Doporučuje se, aby byly v průběhu léčby ambrisentanem hodnoty hemoglobinu a/nebo hematokritu monitorovány, např. v 1. měsíci, ve 3. měsíci a dále v pravidelných intervalech v souladu s klinickou praxí. Pokud je zaznamenán klinicky významný pokles hemoglobinu nebo hematokritu a jiné příčiny tohoto poklesu jsou vyloučeny, mělo by být zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby. Výskyt anémie se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafilem (frekvence výskytu nežádoucích účinků 15 %) v porovnání s výskytem anémie, kdy byly ambrisentan a tadalafil podávány samostatně jako monoterapie (7 % a 11 %).

Retence tekutin

Při užívání antagonistů receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byl zaznamenán periferní edém. Periferní edém zaznamenaný v klinických studiích s ambrisentanem byl ve většině případů mírný až středně závažný, je však možné, že se vyskytoval častěji a že byl závažnější u pacientů ≥ 65 let. Periferní edém byl hlášen častěji při užívání dávky 10 mg ambrisentanu v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.8).

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy retence tekutin, ke kterým došlo během několika týdnů po zahájení léčby ambrisentanem. V některých případech bylo k obnovení rovnováhy tekutin nebo u dekompenzovaného srdečního selhání nutné podání diuretik nebo hospitalizace. Pokud je u pacientů zaznamenána již existující zvýšená retence tekutin, je třeba ji vhodným způsobem řešit ještě před zahájením léčby ambrisentanem.

Dojde-li během léčby ambrisentanem k rozvoji klinicky významné retence tekutin, je nutno posoudit příčinu tohoto stavu, kterou může být léčba ambrisentanem nebo již existující srdeční selhávání, a je třeba zvážit možnost eventuální specifické léčby nebo přerušení léčby ambrisentanem. Výskyt periferního edému se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafilem (frekvence výskytu nežádoucích účinků 45 %), v porovnání s výskytem periferního edému, kdy byly ambrisentan a tadalafil podávány jako monoterapie (38 % a 28 %). Výskyt periferního edému byl nejvyšší během prvního měsíce po zahájení léčby.

Ženy v reprodukčním věku

Léčba Ambrisentanem může být u žen ve fertilním věku zahájena pouze v případě, že je výsledek jejich těhotenského testu provedeného před zahájením léčby negativní, a pouze při používání účinné antikoncepce. V případě pochybností, jakou antikoncepci doporučit konkrétní pacientce, má být zvážena konzultace s gynekologem. V průběhu léčby ambrisentanem se doporučuje provádět jednou měsíčně těhotenské testy (viz body 4.3 a 4.6).

Plicní venookluzivní nemoc

U pacientů s plicní venookluzivní nemocí byly při užívání vazodilatačních léčivých přípravků, jako jsou například ERA, hlášeny případy vzniku edému plic. Tudíž dojde-li při léčbě ambrisentanem u pacientů s PAH ke vzniku akutního edému plic, musí být zvažována možnost přítomnosti venookluzivní nemoci.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Ambrisentan Accord tablety obsahují laktosu (ve formě monohydrátu):

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ambrisentan Accord tablety obsahují lecithin ze sóji:

Pokud je pacient přecitlivělý na sóju, ambrisentan nesmí být použit (viz bod 4.3).

Ambrisentan Accord tablety obsahují azobarvivo hlinitý lak červeně Allura AC (E129):

Tato pomocná látka může vyvolat alergickou reakci.

Ambrisentan Accord tablety obsahují sodík (sodná sůl kroskarmelózy):

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ambrisentan neinhibuje ani neindukuje enzymy I. fáze nebo II. fáze metabolické přeměny léčiva v klinicky významných koncentracích v předklinických studiích *in vitro* a *in vivo*. Z této skutečnosti lze usuzovat na nízký potenciál ambrisentanu k ovlivnění profilu léčivých přípravků metabolizovaných touto cestou.

Možná indukce aktivity CYP3A4 způsobená ambrisentanem byla hodnocena u zdravých dobrovolníků. Výsledky tohoto hodnocení nenasvědčují tomu, že by měl ambrisentan indukční účinek na izoenzym CYP3A4.

Cyklosporin A

Společné podávání ambrisentanu a cyklosporinu A u zdravých dobrovolníků vedlo v rovnovážném stavu ke dvojnásobnému zvýšení expozice ambrisentanu. To může být v důsledku cyklosporinem A způsobené inhibice transportérů a metabolických enzymů zahrnutých do farmakokinetiky ambrisentanu. Proto při současném podávání s cyklosporinem A má být dávka ambrisentanu u dospělých nebo pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg omezena na 5 mg jednou denně; u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 až < 50 kg má být dávka omezena na 2,5 mg jednou denně (viz bod 4.2). Mnohočetné dávky ambrisentanu neměly na expozici cyklosporinu A vliv, a proto není úprava dávky cyklosporinu A nutná.

Rifampicin

Současné podávání rifampicinu (inhibitor transportního proteinu pro organické anionty [OATP], silný induktor CYP3A a 2C19 a induktor P-gp a uridindifosfát glukuronosyltransferáz [UGT]) s ambrisentanem bylo spojeno s přechodným (přibližně dvojnásobným) zvýšením expozice ambrisentanu po počátečních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům. Do osmého dne se však hladina upravila a podávání rifampicinu v ustáleném stavu nemělo žádný klinicky relevantní vliv na expozici ambrisentanu. Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.5 a 5.2).

Inhibitory fosfodiesterázy

Současné podávání ambrisentanu s inhibitory fosfodiesterázy, a to se sildenafilem nebo tadalafillem (obě látky jsou substráty pro CYP3A4) zdravým dobrovolníkům nemělo významný vliv na farmakokinetiku inhibitorů fosfodiesterázy nebo ambrisentanu (viz bod 5.2).

Další cílená léčba PAH

Účinnost a bezpečnost ambrisentanu při současné další léčbě PAH (např. prostanoidy a stimulanty rozpustné guanylátcyklázy) nebyly v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s PAH specificky hodnoceny (viz bod 5.1). Žádné specifické interakce mezi ambrisentanem a stimulanty rozpustné guanylátcyklázy nebo prostanoidy se neočekávají na základě známých dat o biotransformaci (viz bod

5.2). Nicméně, studie specifických interakcí s těmito léčivými přípravky nebyly provedeny. Proto se při současném užívání těchto léčiv doporučuje postupovat s opatrností.

Perorální antikoncepce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky neovlivnilo podávání ambrisentanu v dávce 10 mg jedenkrát denně v ustáleném stavu významně farmakokinetiku složek kombinované perorální antikoncepce – ethinylestradiolu a norethisteronu – po jednorázovém podání (viz bod 5.2). Na základě této farmakokinetické studie se nepředpokládá, že by ambrisentan významně ovlivňoval expozici antikoncepčním přípravkům s obsahem estrogeneru nebo progestinu.

Warfarin

Ve studii se zdravými dobrovolníky neměl ambrisentan žádný vliv na farmakokinetiku warfarinu v ustáleném stavu ani na antikoagulační aktivitu warfarinu (viz bod 5.2). Podobně warfarin neměl klinicky signifikantní vliv na farmakokinetiku ambrisentanu. Navíc u pacientů neměl ambrisentan celkově žádný vliv na týdenní dávku antikoagulačními typy warfarinu, protrombinový čas (PT) ani na mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Ketokonazol

Podávání ketokonazolu (silného inhibitoru CYP3A4) v rovnovážném stavu nevedlo ke klinicky významnému zvýšení expozice ambrisentanu (viz bod 5.2).

Vliv ambrisentanu na xenobiotické transportéry

In vitro ambrisentan při klinicky relevantních koncentracích u lidí neinhibuje transportéry, včetně P-glykoproteinu (P-gp), proteinu resistance karcinomu prsu (BCRP), izoformy 2 proteinu mnohočetné lékové rezistence (MRP2), exportní pumpu žlučových kyselin (BSEP), polypeptidy transportující organické ionty (OATP1B1 and OATP1B3) a na sodíku závislý kotransportér taurocholátu sodného (NTCP).

Ambrisentan je substrátem pro eflux zprostředkovaný P-gp.

In vitro studie prováděné na potkaních hepatocytech taktéž prokázaly, že ambrisentan neindukuje expresi proteinů P-gp, BSEP ani MRP2.

Podávání ambrisentanu nemělo v ustáleném stavu žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu (substrátu P-gp) po jeho jednorázovém podání (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Léčba ambrisentanem může být u žen ve fertilním věku zahájena pouze v případě, že je výsledek jejich těhotenského testu provedeného před zahájením léčby negativní a pouze při používání účinné antikoncepce. V průběhu léčby ambrisentanem se doporučuje provádět jednou měsíčně těhotenské testy.

Těhotenství

Ambrisentan je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ve studiích na zvířatech byla prokázána teratogenita ambrisentanu. S podáváním u lidí nejsou žádné zkušenosti.

Ženy užívající ambrisentan musí být upozorněny na riziko poškození plodu a pokud dojde k otěhotnění, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3, 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda je ambrisentan vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování ambrisentanu do mléka nebylo u zvířat hodnoceno. Z tohoto důvodu je u pacientek užívajících ambrisentan kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Mužská fertilita

Dlouhodobé podávání antagonistů receptorů pro endotelin (včetně ambrisentanu) u samců laboratorních zvířat bylo spojeno s rozvojem tubulární atrofie varlat (viz bod 5.3). Ačkoli nebyl ve studii ARIESE nalezen žádný zřejmý důkaz škodlivého vlivu dlouhodobé expozice ambrisentanu na počet spermií, chronické podávání ambrisentanu bylo spojováno se změnami markerů spermatogeneze. Bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací inhibinu B a zvýšení plazmatických koncentrací FSH. Vliv na fertilitu u mužů není znám, ale narušení spermatogeneze nelze vyloučit. V klinických studiích nebylo dlouhodobé užívání ambrisentanu spojeno se změnami plazmatických hladin testosteronu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ambrisentan má mírný nebo středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při zvažování schopnosti pacienta provádět činnosti, které vyžadují rozhodovací, motorické a kognitivní schopnosti je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků ambrisentanu (jako je hypotenze, závrať, astenie a únava) (viz bod 4.8). Pacienti mají být před řízením a obsluhou strojů upozorněni, jak je může ambrisentan ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v souvislosti s léčbou ambrisentanem byly periferní edém (37 %) a bolest hlavy (28 %). Vyšší dávky (10 mg) byly spojovány s vyšší incidencí těchto nežádoucích účinků a periferní edém měl u pacientů nad 65 let věku závažnější projevy v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.4).

Mezi závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním ambrisentanu patří anémie (snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu) a hepatotoxicita.

Při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byly zaznamenány snížené koncentrace hemoglobinu a snížení hematokritu (10%). K tomuto snížení došlo většinou v průběhu prvních 4 týdnů léčby a později se hodnoty hemoglobinu obvykle stabilizovaly (viz bod 4.4).

Při léčbě ambrisentanem byly zaznamenány případy zvýšené hodnoty jaterních enzymů (2 %), poškození jater a autoimunitní hepatitidy (včetně exacerpace již existujícího onemocnění) (viz body 4.4 a 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Skupiny četností jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). U nežádoucích účinků závislých na dávce je uváděna

skupina četností odpovídající vyšší dávce ambrisentanu. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie (snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu) ¹
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy (včetně sinusální bolesti hlavy, migrény) ² , závrať
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění, postižení zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus ³
	Méně časté	Náhlá ztráta sluchu ³
Srdeční poruchy	Velmi časté	Palpitace
	Časté	Srdeční selhání ⁴
Cévní poruchy	Velmi časté	Zrudnutí ⁵
	Časté	Hypotenze, synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe ⁶ , překrvení horních cest dýchacích (včetně nazálního a vedlejších nosních dutin) ⁷ , nazofaryngitida ⁷
	Časté	Epistaxe, rinitida ⁷ , sinusitida ⁷
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem, zvracení ⁵
	Časté	Bolest břicha, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz
	Méně časté	Poškození jater (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ⁸
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok, retence tekutin, bolest na hrudi/hrudní diskomfort ⁵ , únava
	Časté	Astenie

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Bolest hlavy se objevuje častěji při užívání ambrisentanu v dávce 10 mg.

³ Výskyt byl pozorován pouze v placebem kontrolované klinické studii hodnotící podávání ambrisentanu v kombinaci s tadalafilem.

⁴ Většina hlášených případů srdečního selhání byla spojena s retencí tekutin.

⁵ Uváděné frekvence výskytu byly pozorovány v placebem kontrolované klinické studii hodnotící podávání ambrisentanu v kombinaci s tadalafilem. Při monoterapii ambrisentanem byl pozorován nižší výskyt.

⁶ Krátce po zahájení léčby ambrisentanem byly hlášeny případy zhoršení dyspnoe nejasné etiologie.

⁷ Incidence nazálního překrvení byla v průběhu léčby ambrisentanem závislá na dávce.

⁸ Vyrážka včetně erytematózní vyrážky, generalizované vyrážky, papulární vyrážky a svědivé vyrážky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení hodnot hemoglobinu

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anémie, které vyžadovaly podání krevní transfuze (viz bod 4.4). Snížení hodnot hemoglobinu (anémie) bylo častější při užívání ambrisentanu v dávce 10 mg. Ve 12týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 došlo ve skupině pacientů užívající ambrisentan ke snížení průměrných koncentrací hemoglobinu a toto snížení bylo zaznamenáno již ve 4.týdnu léčby (snížení o 0,83 g/dl). Průměrné změny oproti výchozímu stavu se stabilizovaly v průběhu následujících 8 týdnů. Celkem u 17 pacientů (6,5 %) ve skupině léčené ambrisentanem došlo ke snížení hemoglobinu o ≥ 15 % ve srovnání s výchozími hodnotami, což byl pokles pod dolní hranici normálních hodnot.

Pediatrická populace

Bezpečnost ambrisentanu byla hodnocena u 41 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 8 do méně než 18 let, kteří byli v rámci otevřené studie fáze 2b probíhající po dobu 24 týdnů léčeni ambrisentanem v dávce 2,5 mg nebo 5 mg podávaným jednou denně (skupina s nízkou dávkou) nebo ambrisentanem v dávce 2,5 mg nebo 5 mg podávaným jednou denně titrovaným na 5 mg, 7,5 mg nebo 10 mg podle tělesné hmotnosti (skupina s vysokou dávkou) samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě PAH. U 38 z uvedených 41 dětí byla bezpečnost dále hodnocena v rámci probíhající dlouhodobé návazné studie. Pozorované nežádoucí účinky, které byly vyhodnoceny jako související s ambrisentanem, odpovídaly nežádoucím účinkům pozorovaným v kontrolovaných studiích u dospělých pacientů, přičemž nejčastěji se vyskytovala bolest hlavy (15 %, 6/41 dětí během 24týdenní otevřené studie fáze 2b a 8 %, 3/38 dětí během dlouhodobé návazné studie) a nosní kongesce (8 %, 3/41 dětí během 24týdenní otevřené studie fáze 2b).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků bylo užití jednorázové dávky 50 mg a 100 mg (5–10násobek maximální doporučené dávky) doprovázeno bolestí hlavy, návaly horka/zrudnutím, závratí, nauzeou a zduřením nosní sliznice.

Vzhledem k mechanismu účinku by předávkování ambrisentanem mohlo vést k hypotenzi (viz bod 5.3). Při výrazné hypotenzi může být nezbytná aktivní kardiovaskulární podpora. Specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX02

Mechanismus účinku

Ambrisentan je perorálně účinný antagonist receptorů pro endotelin (ERA) s afinitou k endotelinovému receptoru typu A (ETA) patřící do třídy kyseliny propionové. Endotelin hraje významnou roli v patofyziologii PAH.

Ambrisentan je antagonist ET_A (přibližně 4000× selektivnější pro receptory typu ET_A v porovnání s ET_B). Ambrisentan blokuje subtyp endotelinového receptoru typu ET_A, který se nachází zejména v hladké svalovině cév a v srdečních myocytech. Tím zabraňuje endotelinem zprostředkované aktivaci systémů druhého posla, která vede k vazokonstrikci a proliferaci buněk hladkého svalstva. V důsledku vyšší afinity ambrisentanu k receptorům ET_A než k ET_B se předpokládá zachování tvorby vazodilatačně působícího oxidu dusnatého a prostacyklinu, která je zprostředkována receptory ET_B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované pivotní studie fáze III (ARIES-1 a 2). Ve studii ARIES-1, které se účastnilo 201 pacientů, byl porovnáván ambrisentan v dávce 5 mg a 10 mg s placebem. Ve studii ARIES-2, které se účastnilo 192 pacientů, byl porovnáván ambrisentan v dávce 2,5 mg a 5 mg s placebem. V obou studiích byl ambrisentan přidáván k podpůrným/původním lékům, které mohly zahrnovat kombinaci digoxinu, antikoagulancií, diuretik, kyslíku a vazodilancií (blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory). Pacienti účastníci se studií měli IPAH nebo PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (PAH-CTD). Většina pacientů měla příznaky II. stupně (38,4 %) nebo III. stupně (55,0 %) WHO funkční klasifikace. Pacienti s preexistujícím jaterním onemocněním (cirhóza nebo klinicky významně zvýšené hodnoty aminotransferáz) a pacienti užívající jinou cílenou léčbu PAH (např. prostanoidy) byli ze studie vyloučeni. Hemodynamické parametry nebyly v těchto studiích hodnoceny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti definovaným pro fázi 3 klinických studií bylo zlepšení zátěžové kapacity, které bylo hodnoceno jako změna vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) měřené ve 12. týdnu oproti stavu před léčbou. V obou studiích vedla léčba ambrisentanem ve všech podávaných dávkách k významnému zlepšení 6MWD.

Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku při užívání dávky 5 mg činilo ve 12. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou 30,6 m (95 % IS: 2,9 až 58,3; $p = 0,008$) ve studii ARIES-1 a 59,4 m (95 % IS: 29,6 až 89,3; $p < 0,001$) ve studii ARIES-2. Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku při užívání dávky 10 mg činilo ve studii ARIES-1 51,4 m (95 % IS: 26,6 až 76,2; $p < 0,001$).

Byla též provedena předem specifikovaná kombinovaná analýza výsledků studií fáze III (ARIES-C). Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku činilo při užívání dávky 5 mg 44,6 m (95 % IS: 24,3 až 64,9; $p < 0,001$) a při užívání dávky 10 mg 52,5 m (95 % IS: 28,8 až 76,2; $p < 0,001$).

Ve studii ARIES-2 ambrisentan (ve skupině s kombinovanou dávkou) významně prodloužil dobu do klinického zhoršení PAH ve srovnání s placebem ($p < 0,001$), došlo k 80 % snížení rizika výskytu (95 % IS: 47 % až 92 %) sledovaných faktorů. Hodnocení zahrnovalo: úmrtí, transplantaci plic, hospitalizaci pro PAH, atriální septostomii, přidání další medikace k léčbě PAH a kritéria pro předčasné ukončení léčby. Ve skupině s kombinovanou dávkou bylo ve srovnání s placebem pozorováno statisticky významné zlepšení ($3,41 \pm 6,96$) fyzických funkcí hodnocených podle stupnice „SF-36 Health Survey“ ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Léčba ambrisentanem vedla ke statisticky významnému zlepšení indexu BDI („Borg Dyspnoe Index“) ve 12. týdnu [BDI upravený k placebovému účinku $-1,1$ (95 % IS: $-1,8$ až $-0,4$; $p = 0,019$; skupina s kombinovanou dávkou)].

Údaje z dlouhodobých klinických studií

Pacienti, kteří se účastnili studií ARIES-1 a 2, byli způsobilí účastnit se dlouhodobé otevřené rozšířené studie ARIES-E ($n = 383$). Kombinovaná střední expozice léčivému přípravku byla přibližně 145 ± 80 týdnů a maximální expozice byla přibližně 295 týdnů. Hlavním primárním cílovým parametrem studie byla incidence a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s dlouhodobou expozicí ambrisentanu, včetně sérových jaterních testů (LFT). Nález týkající se bezpečnosti pozorované při dlouhodobé

expozici ambrisentanu v této studii byly obecně shodné s nálezy pozorovanými ve 12týdenních placebem kontrolovaných studiích.

Pozorovaná pravděpodobnost přežívání u subjektů léčených ambrisentanem (skupina s kombinovanou dávkou ambrisentanu) byla 93 % po 1 roce léčby, 85 % po 2 letech a 79 % po 3 letech léčby.

V otevřené studii (AMB222) byl ambrisentan hodnocen u 36 pacientů a cílem studie bylo posouzení incidence zvýšených koncentrací aminotransferáz v séru u pacientů, u kterých došlo k předchozímu přerušení léčby jinými antagonisty receptorů pro endotelin z důvodu zvýšení koncentrací aminotransferáz. Během průměrné doby 53 týdnů léčby ambrisentanem nebylo u žádného z pacientů zaznamenáno zvýšení sérových koncentrací ALT $>3 \times$ ULN, které by vyžadovalo trvalé ukončení léčby. U padesáti procent pacientů došlo během této doby ke zvýšení dávky ambrisentanu z 5 mg na 10 mg.

Kumulativní incidence zvýšených sérových koncentrací aminotransferáz $>3 \times$ ULN ve všech studiích fáze 2 a 3 (včetně příslušné otevřené rozšířené studie) činila 17 subjektů ze 483 při průměrné délce expozice 79,5 týdnů. To odpovídá četnosti 2,3 příhody na 100 pacientoroků expozice ambrisentanu. V otevřené dlouhodobé rozšířené studii ARIES-E bylo u pacientů léčených ambrisentanem dvouleté riziko rozvoje elevací sérových aminotransferáz $>3 \times$ ULN 3,9 %.

Další klinické údaje

Ve studii fáze 2 (AMB220) bylo po 12 týdnech léčby u pacientů s PAH ($n = 29$) zaznamenáno zlepšení hemodynamických parametrů. Léčba ambrisentanem vedla ke zvýšení průměrného srdečního indexu, ke snížení průměrného tlaku v plicnici a ke snížení průměrné plicní cévní rezistence.

Při léčbě ambrisentanem byl hlášen pokles systolického a diastolického krevního tlaku. V placebem kontrolovaných klinických studiích trvajících 12 týdnů byl průměrný pokles systolického krevního tlaku od výchozích hodnot do ukončení léčby 3 mmHg a diastolického krevního tlaku 4,2 mmHg. Průměrný pokles systolického i diastolického krevního tlaku přetrvával po dobu až 4 let během léčby ambrisentanem v dlouhodobé otevřené studii ARIES-E.

V interakční studii u zdravých dobrovolníků nebyl zaznamenán klinicky významný vliv na farmakokinetiku ambrisentanu nebo sildenafilu a tato kombinace byla dobře snášena. Počet pacientů, kteří užívali ambrisentan současně se sildenafilem, činil ve studii ARIES-E 22 pacientů (5,7 %) a ve studii AMB222 17 pacientů (47 %). Žádné další problémy vztahující se k bezpečnosti nebyly u těchto pacientů zaznamenány.

Klinická účinnost v kombinaci s tadalafillem

Multicentrická, dvojitě zaslepená, událostí řízená studie fáze 3 s aktivním komparátorem (AMB112565/AMBITION) byla provedena pro posouzení účinnosti počáteční kombinace ambrisentanu a tadalafilu versus monoterapie buď ambrisentanem, nebo tadalafillem samotným na 500 dosud neléčených pacientech s PAH, randomizovaných v poměru 2:1:1. Žádný z pacientů nedostával pouze placebo. Primární analýza hodnotila skupinu s kombinací oproti poolovaným datům skupin s monoterapií. Podpůrné srovnání skupiny s kombinovanou léčbou versus jednotlivé skupiny s monoterapií bylo též provedeno. Pacienti s výraznou anémií, retencí tekutin nebo vzácnými chorobami sítnice byli vyloučeni v souladu s kritérii investigátorů. Pacienti s hodnotami ALT a AST $>2 \times$ ULN oproti výchozím hodnotám byli rovněž vyloučeni.

Při vstupu do studie bylo 96 % pacientů naivních s ohledem na jakoukoli předchozí PAH specifickou léčbu a střední doba od diagnózy do vstupu do studie byla 22 dní. Pacienti, kteří začínali s ambrisentanem 5 mg a tadalafillem 20 mg, byli titrováni na 40 mg tadalafilu ve 4. týdnu a 10 mg ambrisentanu v 8. týdnu, pokud nebyly problémy se snášenlivostí. Medián dvojitě zaslepené léčby pro kombinovanou terapii byla vyšší než 1,5 roku.

Primárním cílovým parametrem byl čas do prvního výskytu klinického selhání, definovaného jako:
– úmrtí, nebo

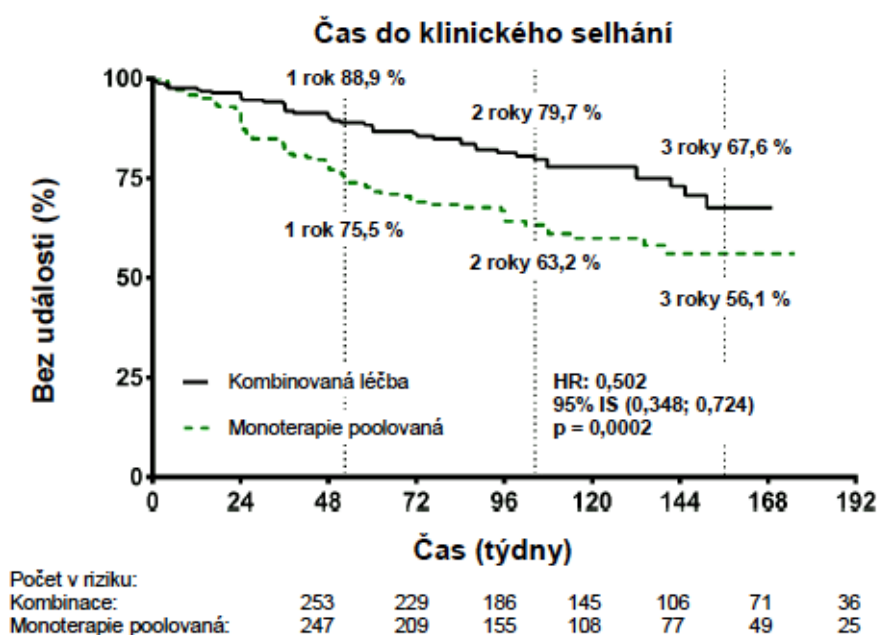
- hospitalizace kvůli zhoršení PAH,
- progrese onemocnění,
- dlouhodobá nevyhovující klinická odpověď.

Střední věk všech pacientů byl 54 let (SD 15, rozpětí 18–75 let). Pacienti byli na začátku studie ve II. (31 %) a III. (69 %) funkční třídě dle klasifikace WHO. Idiopatická nebo dědičná PAH byla nejčastější etiologií ve studované populaci (56 %), následovaná PAH v důsledku poškození pojivové tkáně (37 %), PAH související s léčivými a toxiny (3 %), korigovanými nekomplikovanými vrozenými srdečními vadami (2 %) a HIV (2 %). Pacienti s PAH II. a III. třídy dle klasifikace WHO měli střední výchozí 6MWD 353 m.

Výsledky hodnocení

Léčba kombinovanou terapií měla za následek 50 % snížení rizika (poměr rizika [PR] 0,502; 95 % IS: 0,348 až 0,724; $p = 0,0002$) složeného parametru účinnosti klinického selhání až do poslední návštěvy ve srovnání s monoterapií [Obrázek 1 a Tabulka 1]. Efekt léčby spočívající v 63 % snížení nutnosti hospitalizace při kombinované terapii byl zaznamenán brzy a byl zachován během léčby. Účinnost kombinované terapie vzhledem k primárnímu cíli byla konzistentní ve srovnání s individuální monoterapií a napříč podskupinami podle věku, etnického původu, zeměpisné oblasti, etiologie (iPAH/hPAH a PAH-CTD). Účinek byl významný pro pacienty jak II., tak i III. funkční třídy dle klasifikace WHO.

Obrázek 1



Tabulka 1

	Ambrisentan + Tadalafil (n=253)	Monoterapie Poolovaná data (n=247)	Ambrisentan v monoterapii (n=126)	Tadalafil v monoterapii (n=121)
Čas do události – prvního klinického selhání (určeno)				
Klinické selhání, počet (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
Poměr rizika (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Hodnota P, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045

Jednotlivé události stanovené jako událost prvního klinického selhání (určeno)				
Úmrtí (všechny příčiny)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalizace pro zhoršení PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Pregrese nemoci	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Dlouhodobě neuspokojivá klinická odpověď	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Čas do první hospitalizace pro zhoršení PAH (určeno)				
První hospitalizace, časový údaj (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Poměr rizika (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Hodnota p, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundární cílové parametry účinnosti

Jako sekundární cílové parametry účinnosti byly testovány:

Tabulka 2

Sekundární cílové parametry účinnosti (změna od zahájení studie do 24 týdnů)	Ambrisentan + Tadalafil	Monotherapy pooled	Difference and Confidence Interval	p value
NT-proBNP (% snížení)	-67,2	-50,4	% rozdíl -33,8; 95 % CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% subjektů dosahujících uspokojivé klinické odpovědi ve 24. týdnu	39	29	Poměr pravděpodobnosti 1,56; 95 % CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (m, střední změna)	49,0	23,8	22.75m; 95 % CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatická plicní fibróza

Byla provedena studie hodnotící 492 pacientů (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) s idiopatickou plicní fibrózou (IPF), z nichž 11 % mělo sekundární plicní hypertenzi (WHO skupina 3). Studie ale byla ukončena předčasně, když bylo zjištěno, že primární cílový parametr účinnosti nemůže být splněn (studie ARTEMIS-IPF). Ve skupině s ambrisentanem bylo pozorováno 90 případů (27 %) progresse IPF (včetně hospitalizace) z důvodu zhoršení respirace) nebo úmrtí ve srovnání s 28 případy (17 %) ve skupině s placebem. Ambrisentan je proto kontraindikován u pacientů s IPF se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Studie AMB112529

Bezpečnost a snášenlivost ambrisentanu podávaného jednou denně po dobu 24 týdnů byla hodnocena v rámci otevřené nekontrolované studie u 41 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 8 do méně než 18 let (medián: 13 let). Etiologie PAH zahrnovala případy s idiopatickou PAH (n = 26; 63 %), vrozenou PAH přetrvávající i po chirurgickém výkonu (n = 11; 27 %), sekundární PAH v souvislosti s onemocněním pojivové tkáně (n = 1; 2 %) a familiární PAH (n = 3; 7,3 %). Z 11 subjektů s vrozenou srdeční vadou mělo 9 defekt komorového septa, 2 defekt síňového septa a 1 perzistující otevřený ductus arteriosus. Pacienti byli na začátku léčby v rámci studie ve II. funkční třídě (n = 32; 78 %) nebo ve III. funkční třídě (n = 9; 22 %) dle klasifikace WHO. Při vstupu do studie byli pacienti léčeni léčivými přípravky k léčbě PAH (nejčastěji monoterapií inhibitory PDE5 [n = 18; 44 %], kombinovanou terapií inhibitory PDE5 a prostanoidy [n = 8; 20 %]) nebo monoterapií prostanoidy [n = 1; 2 %] a v léčbě PAH pokračovali i v průběhu studie. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle podávané dávky: jedné skupině byl podáván jednou denně ambrisentan v dávce 2,5 mg nebo 5 mg (skupina s nízkou dávkou, n = 21) a druhé skupině byl podáván jednou denně ambrisentan v dávce 2,5 mg nebo 5 mg titrovaný na 5 mg, 7,5 mg nebo 10 mg podle tělesné hmotnosti (skupina s vysokou dávkou, n = 20). Na základě klinické odpovědi a snášenlivosti bylo po 2 týdnech titrováno celkem 20 pacientů z obou skupin, 37 pacientů studii dokončilo, 4 pacienti ze studie odstoupili.

Nebyl pozorován žádný trend ve vlivu dávkování ambrisentanu na hlavní parametr účinnosti – test zátěžové kapacity (šestiminutový test chůze – 6MWD). Průměrná změna 6MWD oproti výchozí hodnotě činila ve 24. týdnu u pacientů ve skupině s nízkou dávkou +55,14 m (95% CI: 4,3 až 105,95) u 18 pacientů, a ve skupině s vysokou dávkou +26,25 m (95% CI: -4,59 až 57,09) u 18 pacientů. Průměrná změna 6MWD oproti výchozí hodnotě činila ve 24. týdnu u všech 36 pacientů (obě skupiny společně) +40,69 m (95% CI: 12,08 až 69,31). Tyto výsledky byly v souladu s výsledky pozorovanými u dospělých. Ve 24. týdnu bylo 95 % pacientů ve skupině s nízkou dávkou, respektive 100 % pacientů ve skupině s vysokou dávkou, i nadále stabilních (funkční třída nezměněna nebo zlepšena). Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití bez zhoršení PAH (úmrtí [všechny příčiny], transplantace plic nebo hospitalizace z důvodu zhoršení PAH nebo zhoršení zdravotního stavu v souvislosti s PAH) činil ve 24. týdnu 86 % ve skupině s nízkou dávkou a 85 % ve skupině s vysokou dávkou.

Hemodynamické parametry byly měřeny u 5 pacientů (skupina s nízkou dávkou). Průměrné zvýšení srdečního indexu oproti výchozí hodnotě činilo +0,94 l/min/m², průměrné snížení středního pulmonálního arteriálního tlaku činilo -2,2 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární resistance (PVR) činilo -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

U pediatrických pacientů s PAH, kteří dostávali ambrisentan po dobu 24 týdnů, byl geometrický průměr poklesu NT-proBNP oproti výchozí hodnotě 31 % ve skupině s nízkou dávkou (2,5 a 5 mg) a 28 % ve skupině s vysokou dávkou (5; 7,5 a 10 mg).

Studie AMB112588

Dlouhodobé údaje byly získány od 38 ze 41 pacientů léčených ambrisentanem ve 24týdenní randomizované studii. Průměrná doba léčby ambrisentanem činila 3,4 ± 1,8 roku (až do 6,4 roku), přičemž 63 % pacientů bylo léčeno alespoň 3 roky a 42 % alespoň 4 roky. Pacienti mohli podle potřeby v navazující otevřené studii užívat i další léčivé přípravky pro léčbu PAH. U většiny pacientů byla diagnostikována idiopatická nebo dědičná PAH (68 %). Celkem 46 % pacientů zůstalo ve II. funkční třídě dle klasifikace WHO. Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití činil 94,42 % po 3 letech od zahájení léčby, respektive 90,64 % po 4 letech. Ve stejných časových bodech nevykazovalo 77,09 % a 73,24 % pacientů zhoršení PAH, přičemž zhoršení bylo definováno jako úmrtí (všechny příčiny), zapsání do pořadníku na transplantaci plic nebo atriální septostomii, hospitalizace z důvodu zhoršení PAH, změna dávkování ambrisentanu, přidání nebo změna dávkování stávajícího léčivého přípravku pro cílenou léčbu PAH, zvýšení funkční třídy podle klasifikace WHO, zhoršení 6MWD nebo známky/příznaky pravostranného srdečního selhání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ambrisentan se u lidí rychle vstřebává. Po perorálním podání je maximálních plazmatických koncentrací ambrisentanu ($C_{\max}$) dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po užití dávky nalačno i po jídle. $C_{\max}$ a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) se v léčebném dávkovém rozmezí zvyšují úměrně s dávkou. Ustáleného stavu je obvykle dosaženo za 4 dny při opakovaném podávání.

U zdravých dobrovolníků, kteří užívali ambrisentan nalačno nebo s jídlem s vysokým obsahem tuků, byla provedena studie hodnotící možný vliv potravy. V této studii došlo ke snížení $C_{\max}$ o 12 %, zatímco AUC zůstala nezměněna. Toto snížení maximální plazmatické koncentrace není klinicky významné a ambrisentan proto lze užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Distribuce

Ambrisentan se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny. In vitro činila vazba ambrisentanu na plazmatické proteiny v průměru 98,8 % a v rozmezí 0,2–20 mikrogramů/ml byla nezávislá na koncentraci.

Ambrisentan je vázán zejména na albumin (96,5 %) a v menší míře na alfa1-kyselé glykoprotein. Distribuce ambrisentanu do erytrocytů je nízká, průměrný poměr krev: plazma činí 0,57 u mužů a 0,61 u žen.

Biotransformace

Ambrisentan je nesulfonamidový ERA (kyselina propionová).

Ambrisentan podléhá glukuronidaci pomocí izoenzymů UGT (UGT1A9S, UGT2B7S a UGT1A3S) za vzniku ambrisentan-glukuronidu (13 %). Ambrisentan je také přeměňován cestou oxidativního metabolismu zejména působením CYP3A4 a v menší míře CYP3A5 a CYP2C19 za vzniku 4hydroxymethyl-ambrisentanu (21 %), který je dále glukuronidován na 4hydroxymethyl-ambrisentan glukuronid (5 %). Vazebná afinita 4hydroxymethyl-ambrisentanu k lidskému receptoru pro endotelin je 65× nižší než u ambrisentanu. Nepředpokládá se tedy, že by 4hydroxymethyl-ambrisentan v koncentracích zaznamenaných v plazmě (přibližně 4 % koncentrace mateřské látky) přispíval k farmakologické aktivitě ambrisentanu.

Údaje *in vitro* ukazují, že ambrisentan při koncentraci 300 μ M vedl k méně než 50 % inhibici UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (až do 30 %) nebo izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochromu P450 (až 25 %). *In vitro* ambrisentan v klinicky relevantních koncentracích nemá inhibiční účinek na lidské transportéry, včetně P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Navíc, ambrisentan neindukuje expresi proteinů MRP2, P-gp nebo BSEP v potkaních hepatocytech. Celkově vzato, *in vitro* data naznačují, že nelze předpokládat, že by ambrisentan v klinicky relevantních koncentracích ($C_{\max}$ do 3,2 μ M v plazmě) ovlivňoval UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 nebo izoenzymy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochromu P450 nebo transport přes BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3, nebo NTCP.

Vliv ambrisentanu v ustáleném stavu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorázově podaného warfarinu (25 mg) byl hodnocen pomocí PT a INR u 20 zdravých dobrovolníků. Ambrisentan neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu. Podobně současné podávání warfarinu neovlivňovalo farmakokinetiku ambrisentanu (viz bod 4.5).

U 19 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv podávání sildenafilu po dobu 7 dnů (20 mg třikrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu při jednorázovém podání a vliv podávání ambrisentanu po dobu 7 dnů (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku sildenafilu při jednorázovém podání. Kromě 13 % zvýšení $C_{\max}$ sildenafilu nedošlo při současném podání s ambrisentanem k žádným jiným změnám farmakokinetických parametrů sildenafilu, N-desmethyl-sildenafilu ani ambrisentanu. Toto mírné zvýšení $C_{\max}$ sildenafilu není považováno za klinicky významné (viz bod 4.5).

U 23 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ambrisentanu v ustáleném stavu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku tadalafilu po jednorázovém podání a vliv tadalafilu v ustáleném stavu (40 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu po jednorázovém podání. Ambrisentan neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku tadalafilu. Podobně současné podávání s tadalafillem neovlivnilo farmakokinetiku ambrisentanu (viz bod 4.5).

U 16 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ketokonazolu při opakovaném podávání (400 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu při jednorázovém podání 10 mg. Expozice ambrisentanu měřené pomocí $AUC_{(0-\infty)}$ a C_{max} byly zvýšeny o 35 %, respektive o 20 %. Je nepravděpodobné, že by tyto změny v expozici měly klinický význam, a proto může být ambrisentan podáván současně s ketokonazolem.

Účinky opakovaných dávek cyklosporinu A (100–150 mg dvakrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu v rovnovážném stavu (5 mg jednou denně) a účinky opakovaných dávek ambrisentanu (5 mg jednou denně) na farmakokinetiku cyklosporinu A v rovnovážném stavu (100–150 mg dvakrát denně) byly studovány na zdravých dobrovolnících. C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentanu při mnohočetných dávkách cyklosporinu A stoupaly (48 %, resp. 121 %). Na základě těchto změn při současném podávání s cyklosporinem A dávka ambrisentanu má být u dospělých nebo pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg omezena na 5 mg jednou denně, u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 až < 50 kg má být dávka omezena na 2,5 mg jednou denně (viz bod 4.2). Mnohočetné dávky ambrisentanu nemají na expozici cyklosporinu A žádný vliv, a proto žádná úprava dávky cyklosporinu A není nutná.

U zdravých dobrovolníků byly studovány účinky akutních a opakovaných dávek rifampicinu (600 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu (10 mg jedenkrát denně) v ustáleném stavu. Po počátečních dávkách rifampicinu bylo pozorováno přechodné zvýšení hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentanu (121 % po první dávce rifampicinu a 116 % po druhé dávce rifampicinu), pravděpodobně v důsledku inhibice OATP zprostředkované rifampicinem. Avšak po podání vícenásobných dávek rifampicinu nebyl do osmého dne pozorován žádný klinicky významný vliv na expozici ambrisentanu. Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.4 a 4.5).

U 15 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ambrisentanu (10 mg) při opakovaném podávání na farmakokinetiku digoxinu při jednorázovém podání. Opakované podání ambrisentanu vedlo k mírnému zvýšení AUC_{0-last} a nejnižších koncentrací digoxinu a k 29 % zvýšení C_{max} digoxinu. Zvýšení expozice digoxinu pozorované při současném podávání opakovaných dávek ambrisentanu nebylo považováno za klinicky významné a úprava dávkování digoxinu tedy není nutná (viz bod 4.5).

U zdravých dobrovolnic byl hodnocen vliv 12denního podávání ambrisentanu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku perorálního antikoncepčního přípravku obsahujícího ethinylestradiol (35 μ g) a norethisteron (1 mg) po jednorázovém podání. C_{max} a $AUC_{(0-\infty)}$ u ethinylestradiolu byly mírně sníženy (o 8 %, resp. o 4 %) a u norethisteronu byly mírně zvýšeny (o 13 %, resp. o 14 %). Tyto změny expozice ethinylestradiolu nebo norethisteronu byly malé a je nepravděpodobné, že by mohly být klinicky významné (viz bod 4.5).

Eliminace

Ambrisentan a jeho metabolity jsou po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci vylučovány zejména žlučí. Po perorálním podání se přibližně 22 % podané dávky vyloučí močí; 3,3 % ve formě nezměněného ambrisentanu. Plazmatický eliminační poločas je u lidí v rozmezí 13,6 až 16,5 hodiny.

Zvláštní populace

Dospělá populace (pohlaví, věk)

Výsledky populační farmakokinetické analýzy u zdravých dobrovolníků a pacientů s PAH prokázaly, že farmakokinetika ambrisentanu není významně ovlivněna pohlavím ani věkem (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci jsou k dispozici omezené farmakokinetické údaje. Farmakokinetika byla hodnocena u pediatrických pacientů ve věku od 8 let do méně než 18 let v jedné klinické studii (AMB112529).

Farmakokinetika ambrisentanu po perorálním podání u pacientů s PAH ve věku od 8 let do méně než 18 let po zohlednění tělesné hmotnosti zhruba odpovídala farmakokinetice u dospělých. Modelově odvozené expozice v rovnovážném stavu (AUC_{ss}) se u pediatrických pacientů ve skupině s nízkou a vysokou dávkou pro všechny hmotnostní skupiny pohybovaly mezi 5. a 95. percentilem historické expozice dospělé populace s nízkou dávkou (5 mg), respektive vysokou dávkou (10 mg).

Porucha funkce ledvin

Ambrisentan nepodléhá významnému renálnímu metabolismu ani renální clearance (vylučování). V populační farmakokinetické analýze byla clearance kreatininu statisticky významnou veličinou ovlivňující clearance ambrisentanu po perorálním podání. Snížení clearance po perorálním podání je u pacientů se středně závažným renálním poškozením mírné (20–40 %) a je tedy nepravděpodobné, že by mohlo být klinicky významné. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je však nutná opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Hlavní metabolickou cestou ambrisentanu je glukuronidace a oxidace s následným vylučováním žlučí a mohlo by se tedy předpokládat, že jaterní poškození může zvýšit expozici ($C_{\max}$ a AUC) ambrisentanu. V populační farmakokinetické analýze se clearance po perorálním podání snižovala v závislosti na zvyšujících se hladinách bilirubinu. Vliv bilirubinu je však mírný (ve srovnání s pacientem s běžnou hodnotou bilirubinu 0,6 mg/dl by měl pacient s hladinou bilirubinu zvýšenou na 4,5 mg/dl přibližně o 30 % nižší clearance ambrisentanu po perorálním podání). Farmakokinetika ambrisentanu nebyla u pacientů s jaterním poškozením (s cirhózou nebo bez cirhózy) hodnocena. Léčba ambrisentanem se proto nemá zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz ($>3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k hlavnímu farmakologickému účinku této třídy léčiv by mohlo vést podání vysoké jednorázové dávky ambrisentanu (tj. předávkování) ke snížení krevního tlaku a k možné hypotenzi a příznakům souvisejícím s vazodilatací.

Nebylo prokázáno, že by ambrisentan inhiboval transport žlučových kyselin nebo že by byl významně hepatotoxický.

Po dlouhodobém podávání byly u hlodavců v expozicích nižších, než odpovídají terapeutickým hladinám u člověka, pozorovány záněty a změny epitelu nosní dutiny. U psů byla při dlouhodobém podávání vysokých dávek ambrisentanu v expozicích vyšších, než 20násobek expozice u člověka pozorována mírná zánětlivá odpověď.

U potkanů, kterým byl podáván ambrisentan v expozicích 3krát vyšších, než jsou klinické hodnoty AUC, byla v nosní dutině zaznamenána hyperplazie nosní kosti (kosti čichové). Hyperplazie nosní kosti nebyla při podávání ambrisentanu pozorována u myší a psů. Na základě zkušeností s dalšími sloučeninami je hyperplazie nosní skořepy u potkanů zjevnou odpovědí na nosní zánět.

Při testování *in vitro* na buňkách savců byl ambrisentan ve vysokých koncentracích klastogenní. Mutagenní ani genotoxický účinek ambrisentanu nebyl v testech na bakteriích ani ve dvou *in vivo* studiích na hlodavcích prokázán.

Ve 2letých studiích perorálního podávání u potkanů a myší nebyl prokázán karcinogenní potenciál. Byl zaznamenán malý nárůst incidence fibroadenomů prsu (benigních tumorů) a to pouze u samic potkanů při nejvyšší dávce. Systémová expozice ambrisentanu byla u samic potkanů při této dávce (na základě AUC v ustáleném stavu) 6násobná ve srovnání s expozicí, které je dosahováno při klinické dávce 10 mg/den.

Ve studiích toxicity při opakovaném perorálním podávání a ve studiích fertility provedených na potkaních a myších samcích mimo bezpečnostní rozpětí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie, která byla v některých případech spojena s aspermií. V průběhu hodnoceného období bez podávání dávek se testikulární změny zcela neupravily. Nicméně ve studiích na psech trvajících až 39 týdnů při expozici 35krát vyšší, než je expozice u lidí určená na základě AUC, nebyly pozorovány žádné testikulární změny. Při žádné z testovaných dávek (až 300 mg/kg/den) nebyly u samic potkanů pozorovány žádné účinky ambrisentanu na motilitu spermií. Při dávkách 300 mg/kg/den bylo pozorováno mírné (<10 %) snížení procenta morfologicky normálních spermií; při dávkách 100 mg/kg/den (>9násobek klinické expozice 10 mg/den) však toto snížení pozorováno nebylo. Vliv ambrisentanu na fertilitu u mužů není znám.

Ambrisentan měl u potkanů a králíků teratogenní účinky. Anomálie dolní čelisti, jazyka a/nebo patra byly pozorovány ve všech testovaných dávkách. Ve studiích na potkanech byl navíc zaznamenán zvýšený výskyt defektů komorového septa, defektů kmenových cév, anomálií štítné žlázy a thymu, osifikace basisphenoidální kosti a lokalizace umbilikální arterie na levé straně močového měchýře místo na pravé straně. Teratogenita je očekávaným nežádoucím účinkem celé třídy antagonistů receptorů pro endotelin (ERA).

Při expozicích 3krát převyšujících AUC maximálních doporučených dávek u lidí vedlo podávání ambrisentanu potkaním samicím v období od pozdní březosti po laktaci k nežádoucímu ovlivnění mateřského chování, ke sníženému přežívání mláďat a k poškození reprodukční schopnosti potomstva (v pitevním nálezu byla pozorována malá varlata).

U juvenilních potkanů, kterým byl ambrisentan podáván perorálně jednou denně v období 7 až 26, 36 nebo 62 dní po narození (což odpovídá období od narození do pozdní adolescence u člověka), bylo pozorováno snížení hmotnosti mozku (−3 % až −8 %) bez morfologických nebo neurobehaviorálních změn, byly ale pozorovány změny dýchacích zvuků, apnoe a hypoxie. Uvedené jevy se vyskytly při hodnotách AUC odpovídajících 1,8 až 7násobku pediatrické expozice při dávce 10 mg. V další studii bylo snížení hmotnosti mozku po podání přípravku 5 týdnů starým potkanům (což přibližně odpovídá věku 8 let u člověka) pozorováno pouze u samic po podání velmi vysokých dávek. Dostupné neklinické údaje neumožňují plně objasnění klinického významu těchto zjištění pro děti ve věku do 8 let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrystalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
monohydrát laktosy
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
mastek
makrogol
sójový lecithin (E322)
hlinitý lak červeně Allura AC (E129)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr

Velikost balení s jednodávkovými blistry po 10x1 a 30x1 potahovaných tablet.

PVC/PVdC/Al blistr

Velikost balení s jednodávkovými blistry po 10x1 a 30x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Varšava

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/176/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2023