

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Volibris 2,5 mg potahované tablety
Volibris 5 mg potahované tablety
Volibris 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Volibris 2,5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 92,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a přibližně 0,25 mg sójového lecithinu (E322).

Volibris 5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 90,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu), přibližně 0,25 mg sójového lecithinu (E322) a přibližně 0,11 mg hlinitého laku červeně Allura AC (E129).

Volibris 10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 85,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu), přibližně 0,25 mg sójového lecithinu (E322) a přibližně 0,45 mg hlinitého laku červeně Allura AC (E129).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Volibris 2,5 mg potahované tablety

Bílé, oválné, vypouklé potahované tablety o průměru 7 mm s vyraženým „GS“ na jedné straně a „K11“ na straně druhé.

Volibris 5 mg potahované tablety

Světle růžové, čtvercovité, vypouklé potahované tablety o velikosti 6,6 mm s vyraženým „GS“ na jedné straně a "K2C" na straně druhé.

Volibris 10 mg potahované tablety

Tmavě růžové, oválné, vypouklé potahované tablety o velikosti 9,8 mm × 4,9 mm s vyraženým „GS“ na jedné straně a „KE3“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Volibris je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) II. až 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.

Volibris 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 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

Volibris 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

Při užívání v kombinaci s tadalafillem má být Volibris 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 po 4 týdnech na 40 mg a dávka ambrisentanu byla zvýšena po 8 týdnech na 10 mg. Tohoto dosáhlo více než 90 % pacientů. Dávky také mohly být sníženy v závislosti na snášenlivosti.

Na základě omezených údajů lze usuzovat, že náhlé přerušování 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).

Pediatričtí pacienti ve věku od 8 do méně než 18 let

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

Volibris 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).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou 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.

Pacienti s poruchou 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 ($> 3x$ 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 klinické údaje (údaje dostupné pro juvenilní zvířata viz bod 5.3).

Způsob podání

Přípravek Volibris 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, sóju nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním 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) $> 3x$ 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 IPAH. 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 mají proto být posouzeny jaterní aminotransferázy (ALT a AST) a léčba nesmí být zahájena u pacientů s výchozími hodnotami ALT a/nebo AST > 3x ULN (viz bod 4.3).

Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky 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 studiích fáze 3. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anemie vyžadující krevní transfuzi (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnou anemií 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, má být zváženo snížení dávky nebo přerušování léčby. Výskyt anemie se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafilem (frekvence výskytu nežádoucích účinků 15 %) v porovnání s výskytem anemie, 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 (s nárůstem tělesné hmotnosti nebo bez něj), je nutno posoudit příčinu tohoto stavu, kterou může být léčba ambrisentanem nebo již existující srdeční selhávání, a je třeba zvážít možnost eventuální specifické léčby nebo přerušování léčby ambrisentanem. Výskyt periferního edému se zvýšil, když byl ambrisentan podáván

v kombinaci s tadalafilem (frekvence výskytu nežádoucího 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 ve fertilním věku

Léčba přípravkem Volibris 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 zvažována 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

Volibris 2,5 mg, 5 mg a 10 mg potahované tablety

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sojový lecitin

Tento léčivý přípravek obsahuje lecithin získaný ze sóji. Pokud je pacient alergický na sóju, nesmí ambrisentan užívat (viz bod 4.3).

Sodík

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

Volibris 5 mg a 10 mg potahované tablety

Hlinitý lak červeně Allura AC

Tablety Volibris 5 mg a 10 mg obsahují azobarvivo, hlinitý lak červeně Allura AC (E129), které může způsobit alergické reakce.

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 stimulatory rozpustné guanylátcyklázy) nebyly v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s PAH specificky hodnoceny (viz bod 5.1). Žádné specifické interakce mezi ambrisentanem a stimulatory 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 antikoagulačních typů 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 (Pgp), 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 Pgp.

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

Podávání ambrisentanu nemělo v ustáleném stavu žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu (substrátu Pgp) 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 přípravkem Volibris 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).

Fertilita u mužů

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 ARIES-E 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 anemie (pokles hemoglobinu, pokles 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 exacerbace již existujícího onemocnění) (viz body 4.4 a 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Skupiny frekvencí 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 frekvencí odpovídající vyšší dávce ambrisentanu. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie (pokles hemoglobinu, pokles hematokritu) ¹
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy (včetně bolesti sinusů, migrény) ² , závrať
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění, poruchy 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	Návaly horka/zrudnutí ⁵
	Časté	Hypotenze, synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe ⁶ , kongesce horních cest dýchacích (včetně nosu a vedlejších nosních dutin) ⁷ , nazofaryngitida ⁷

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
	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 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/hrudní diskomfort ⁵ , únava
	Časté	Astenie

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Bolesti hlavy se objevují 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 nazální kongesce 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 anemie, které vyžadovaly podání krevní transfuze (viz bod 4.4). Snížení hodnot hemoglobinu (anemie) 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 $\geq 15\%$ 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 pro léčbu 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 vyskytovaly bolesti 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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

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 hypotenzii (viz bod 5.3). Při výrazné hypotenzii může být nezbytná aktivní kardiiovaskulární 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 (ET_A) patřící do třídy kyseliny propionové. Endotelin hraje významnou roli v patofyziologii PAH.

Ambrisentan je antagonist ET_A (přibližně 4 000x 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 pilotní studie fáze III (ARIES-1 a 2). Ve studii ARIES-1, které se účastnilo 201 pacientů, byl porovnáván ambrisentan v dávce 10 mg a 5 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 podpurným/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 III 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. 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 $> 3x$ 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 $> 3x$ 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 $> 3x$ 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 tadalafilem

Multicentrická, dvojitě zaslepená, událostí řízená studie 3. fáze s aktivním komparátorem (AMB112565/AMBITION) byla provedena pro posouzení účinnosti počáteční kombinace ambrisentanu a tadalafilu versus monoterapie buď ambrisentanem nebo tadalafilem 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 \geq dvojnásobku horní hranice normy 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 tadalafilem 20 mg, byli titrováni na 40 mg tadalafilu ve 4. týdnu a 10 mg ambrisentanu v 8. týdnu, pokud nebyly problémy se snášenlivostí. Střední doba dvojitě zaslepené léčby pro kombinovanou terapii byla vyšší než 1,5 roku.

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

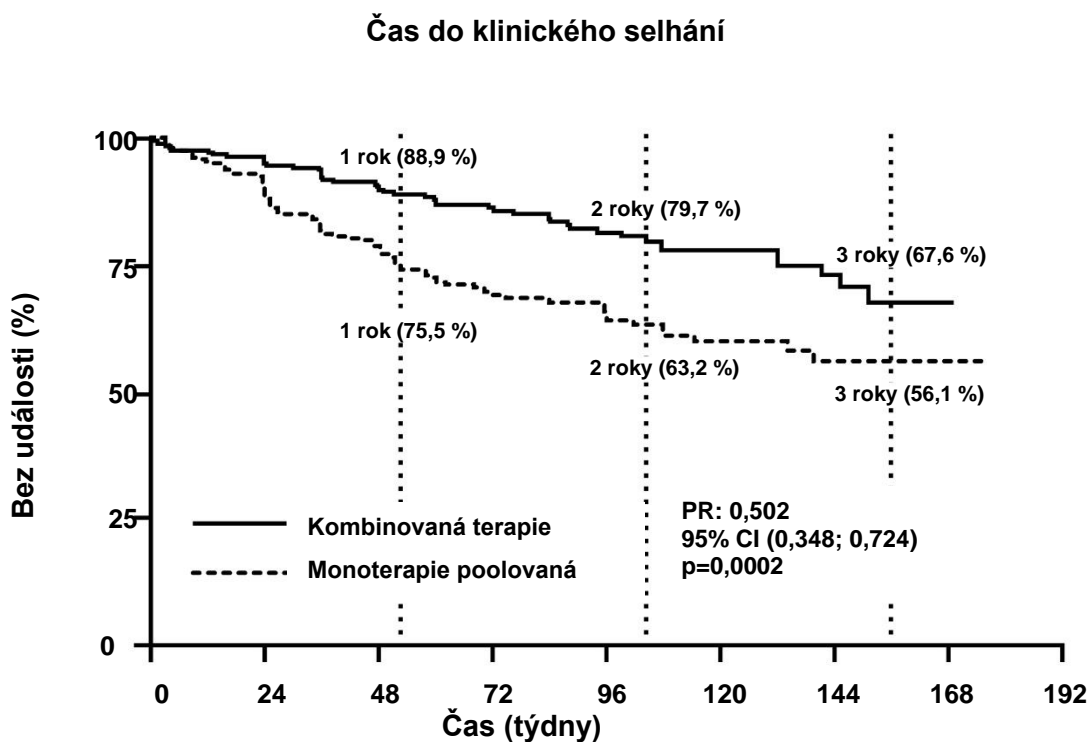
- úmrtí, nebo
- hospitalizace kvůli zhoršení PAH,
- progresi onemocnění,
- dlouhodobá nevyhovující klinická odpověď.

Průměrný 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 průměrnou výchozí 6MWD 353 m.

Výsledky hodnocení

Léčba kombinovanou terapií měla za následek 50% snížení rizika (poměr rizika [PR] 0,502; 95% CI: 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

**Počet v riziku:**

Kombinace:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapie poolovaná:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabulka 1

	Ambrisentan + tadalafil (n = 253)	Monoterapie – poolovaná data (n = 247)	Ambrisentan monoterapie (n = 126)	Tadalafil monoterapie (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 %)
Progrese nemoci	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Dlouhodobě neuspokojivá klinická odpověď	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)

	Ambrisentan + tadalafil (n = 253)	Monoterapie – poolovaná data (n = 247)	Ambrisentan monoterapie (n = 126)	Tadalafil monoterapie (n = 121)
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 parametry účinnosti

Jako sekundární parametry účinnosti byly testovány:

Tabulka 2

Sekundární parametry účinnosti (změna od zahájení studie do 24 týdne)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapie – poolovaná data	Rozdíl a interval spolehlivosti	hodnota p
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	22,75 m; 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 %) progresu 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 patentní 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: 4,32; 105,95) u 18 pacientů, a ve skupině s vysokou dávkou +26,25 m (95% CI: -4,59; 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; 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 (úmrť [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-pro-BNP 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 v 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 úmrť (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-kyselý 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 4-hydroxymethyl-ambrisentan (21 %), který je dále glukuronidován na 4-hydroxymethyl-ambrisentan glukuronid (5 %). Vazebná afinita 4-hydroxymethyl-ambrisentanu k lidskému receptoru pro endotelin je 65x nižší než u ambrisentanu. Nepředpokládá se tedy, že by 4-hydroxymethyl-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 μM 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 Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Navíc, ambrisentan neindukuje expresi proteinů MRP2, Pgp 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 μM 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, PGP, 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 tadalafilem 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 $AUC_{(0-inf)}$ 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 $AUC(0-t)$ 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 4.5 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 $AUC(0-\infty)$ ethinylestradiolu byly mírně sníženy (o 8 %, resp. o 4 %) a C_{max} a $AUC(0-\infty)$ 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 skupiny pacientů

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 omezená farmakokinetická data. 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 (vyučování). 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 těžkou poruchou funkce ledvin 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 poruchou funkce jater (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 ($> 3x$ 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 zánět 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 myši 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 myši nebyl prokázán karcinogenní potenciál. Byl zaznamenán malý nárůst incidence fibroadenomů prsu (benigních tumorů) a to pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Systémová expozice ambrisentanu byla u samců 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 aspermii. 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 samců 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.

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 lidí), 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 přibližně 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 lidí) pozorováno pouze u samců 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

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Volibris 2,5 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Sójový lecithin (E322)

Volibris 5 mg a 10 mg potahované tablety

Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Sójový lecithin (E322)
Hlinitý lak červeně Allura AC (E129)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Volibris 2,5 mg potahované tablety

2 roky

Volibris 5 mg a 10 mg potahované tablety

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Volibris 2,5 mg potahované tablety

Neprůhledné bílé lahvičky z HDPE (polyetylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií.

Lahvičky obsahují 30 potahovaných tablet.

Volibris 5 mg a 10 mg potahované tablety

PVC/PVDC/Al blistry.

Velikost balení s jednodávkovými blistry po 10×1 nebo 30×1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Volibris 2,5 mg potahované tablety

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg potahované tablety

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg potahované tablety

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2008

Datum posledního prodloužení: 14. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

22/09/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.