

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ambrisentan AOP 5 mg comprimate filmate
Ambrisentan AOP 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ambrisentan AOP 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține ambrisentan 5 mg.
Ambrisentan AOP 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține ambrisentan 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Ambrisentan AOP 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține lactoză aproximativ 47,5 mg (sub formă de monohidrat), aproximativ 0,14 mg lecitină (soia) (E322) și aproximativ 0,02 mg de roșu Allura AC lac de aluminiu (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține lactoză aproximativ 95 mg (sub formă de monohidrat), aproximativ 0,21 mg lecitină (soia) (E322) și aproximativ 0,41 mg de roșu Allura AC lac de aluminiu (E129).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Ambrisentan AOP 5 mg comprimate filmate

Comprimat filmat convex, de culoare roz pal, pătrat, marcat cu „5” pe o parte și neted pe cealaltă parte, cu lungimea / lățimea nominală de aproximativ 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat biconvex, de culoare roz, alungit, marcat cu „10” pe o parte și neted pe cealaltă parte, cu o lungime nominală de aproximativ 11,1 mm și o lățime nominală de aproximativ 5,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ambrisentan AOP este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) clasele funcționale II și III conform clasificării OMS la pacienții adulți, incluzând utilizarea în tratamentul asociat (vezi pct. 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată în HTAP idiopatică și în HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul HTAP.

Doze

Administrarea ambrisentan în monoterapie

Ambrisentan AOP se administrează pe cale orală, în doză de 5 mg o dată pe zi pentru inițierea tratamentului, doza putând fi crescută la 10 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

Administrarea ambrisentan în asociere cu tadalafil

În cazul utilizării în asociere cu tadalafil, Ambrisentan AOP trebuie administrat în doză de 10 mg o dată pe zi.

Într-un studiu clinic, pacienților li s-a administrat ambrisentan în doză de 5 mg o dată pe zi în primele 8 săptămâni înainte de a se crește doza la 10 mg, în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 5.1). În cazul utilizării în asociere cu tadalafil, pacienților li s-a administrat inițial o doză de 5 mg ambrisentan și 20 mg tadalafil. În funcție de tolerabilitate, doza de tadalafil a fost crescută la 40 mg după 4 săptămâni, iar doza de ambrisentan a fost crescută la 10 mg după 8 săptămâni. Aceste modificări ale dozei au fost efectuate la mai mult de 90% din pacienți. Dozele pot fi scăzute, de asemenea, în funcție de tolerabilitate.

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu ambrisentan nu este asociată cu agravarea HTAP prin mecanism de rebound.

Când este administrată concomitent cu ciclosporină A, doza de ambrisentan trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Experiența privind administrarea ambrisentan la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) este limitată; în cadrul acestui subgrup, terapia trebuie inițiată cu prudență și trebuie manifestată o atenție deosebită dacă doza este crescută la 10 mg ambrisentan.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ambrisentan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică (cu sau fără ciroză). Deoarece principalele căi de metabolizare a ambrisentanului sunt glucuroconjugarea și oxidarea, cu eliminarea ulterioară pe cale biliară, ar putea fi de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea (C_{max} și ASC) la ambrisentan. Prin urmare, administrarea ambrisentan nu trebuie inițiată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, sau cu transaminaze hepatice crescute semnificativ din punct de vedere clinic (mai mult de 3 ori Limita Superioară a Normalului (>3xLSN); vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ambrisentan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există disponibile date clinice (vezi pct. 5.3 privind datele disponibile la animalele tinere).

Mod de administrare

Se recomandă înghițirea comprimatului întreg, cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Sarcina (vezi pct. 4.6).
Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.4 și 4.6).
Alăptarea (vezi pct. 4.6).
Insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.2).
Valorile inițiale ale transaminazelor hepatice (aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT)) >3xLSN (vezi pct. 4.2 și 4.4).
Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc al ambrisentan nu a fost studiat la un număr suficient de pacienți cu HTAP clasa funcțională I - conform clasificării OMS.

Eficacitatea ambrisentan ca monoterapie nu a fost stabilită în cazul pacienților cu HTAP clasa funcțională IV - conform clasificării OMS. Dacă starea clinică se deteriorează, trebuie luat în considerare tratamentul recomandat în stadiile severe ale afecțiunii (de exemplu epoprostenol).

Funcția hepatică

HTAP a fost asociată cu anomalii ale funcției hepatice. În cazul ambrisentan au fost observate cazuri sugestive pentru hepatită autoimună, incluzând posibilă exacerbare a hepatitei autoimune pre-existente, afectare hepatică și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, posibil legată de tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prin urmare, transaminazele hepatice (ALT și AST) trebuie evaluate anterior inițierii tratamentului cu ambrisentan și tratamentul nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu valori inițiale ale ALT și/sau AST > 3 x LSN (vezi pct. 4.3).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de afectare hepatică și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă pacienții prezintă o creștere susținută, inexplicabilă, semnificativă clinic, a valorilor ALT și/sau AST, sau dacă creșterea valorilor ALT și/sau AST este însoțită de semne sau simptome de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu ambrisentan trebuie întrerupt.

În cazul pacienților care nu prezintă icter sau simptome clinice de afectare hepatică, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului cu ambrisentan, numai după ce anomaliile enzimelor hepatice s-au remis. Se recomandă efectuarea unui consult gastro-enterologic.

Concentrația hemoglobinei

Administrarea de antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), inclusiv ambrisentan, a fost asociată cu reduceri ale concentrației hemoglobinei și hematocritului. Majoritatea acestor reduceri au fost observate pe parcursul primelor 4 săptămâni de tratament, și în general, hemoglobina s-a normalizat ulterior. Scăderea medie a concentrațiilor hemoglobinei față de valorile inițiale (limite cuprinse între 0,9 până la 1,2 g/dl) a persistat timp de până la 4 ani de tratament cu ambrisentan, în cadrul studiilor clinice ale inovativului, pivot, de fază III, de lungă durată, cu extensie deschisă. În perioada după punerea pe piață a inovativului, au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de sânge (vezi pct. 4.8).

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu ambrisentan la pacienții cu anemie semnificativă clinic. Se recomandă măsurarea concentrațiilor hemoglobinei și/sau hematocritului pe parcursul tratamentului cu ambrisentan, de exemplu la 1 lună, la 3 luni și periodic în continuare, în concordanță cu practica clinică. Dacă se observă o reducere semnificativă clinic a hemoglobinei sau a hematocritului, și se exclud alte cauze ale apariției acestora, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Incidența anemiei a fost crescută atunci când ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil (frecvența de apariție a acestei reacții adverse fiind de 15%), comparativ cu incidența anemiei în cazul în care ambrisentan și tadalafil au fost administrate ca monoterapie (7% și, respectiv, 11%).

Retenție lichidiană

După administrarea ARE, inclusiv ambrisentan, a fost observată apariția edemului periferic. În studiile clinice cu ambrisentan, cele mai multe cazuri de edem periferic au fost de severitate medie spre moderată, deși pot să apară cu o frecvență și severitate mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Edemul periferic a fost raportat cu o frecvență mai mare în cazul administrării dozei de 10 mg ambrisentan în studiile clinice pe termen scurt (vezi pct. 4.8).

Cazurile de retenție lichidiană raportate după punerea pe piață a medicamentului inovativ au apărut în primele săptămâni după începerea tratamentului cu ambrisentan și, în unele cazuri, au necesitat administrarea unui diuretic sau a spitalizării pentru tratamentul retenției lichidiene sau a insuficienței cardiace decompensate. Dacă pacienții au retenție lichidiană pre-existentă, aceasta trebuie abordată și tratată clinic corespunzător înainte de a începe tratamentul cu ambrisentan.

Dacă apare retenție lichidiană semnificativă clinic, asociată sau nu cu creștere în greutate, trebuie avută în vedere efectuarea unei noi evaluări pentru a determina cauza, și anume fie administrarea de ambrisentan, fie o insuficiență cardiacă preexistentă, și posibilă necesitate de a administra un tratament specific sau de a întrerupe tratamentul cu ambrisentan. Incidența edemelor periferice a fost crescută atunci când ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil (frecvența de apariție a acestei reacții adverse fiind de 45%), comparativ cu incidența edemelor periferice în cazul administrării ambrisentan și tadalafil ca monoterapie (38% și, respectiv, 28%). Incidența maximă a edemelor periferice a apărut în timpul primei luni de la inițierea tratamentului.

Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu Ambrisentan AOP nu trebuie inițiat la femeile de vârstă fertilă, decât în cazurile în care rezultatul testului de sarcină efectuat înainte de inițierea tratamentului este negativ și dacă sunt folosite metode contraceptive eficiente. Dacă există orice dubiu asupra metodei contraceptive ce trebuie urmată de către o anumită pacientă, trebuie luată în considerare efectuarea unui consult ginecologic. În timpul tratamentului cu ambrisentan se recomandă efectuarea lunară a testelor de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Boală pulmonară veno-ocluzivă

La pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă cărora li s-au administrat medicamente vasodilatatoare, ca de exemplu ARE, au fost raportate cazuri de edem pulmonar. Prin urmare, dacă pacienții cu HTAP dezvoltă edem pulmonar acut când li se administrează ambrisentan, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției bolii pulmonare veno-ocluzive.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Pacienții care primesc tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când încep tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Excipienți

Comprimatele de Ambrisentan AOP conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

Comprimatele de Ambrisentan AOP conțin colorantul azoic roșu Allura AC lac de aluminiu (E129), care poate determina reacții alergice.

Comprimatele de Ambrisentan AOP conțin lecitină derivată din soia. Ambrisentan nu trebuie utilizat dacă un pacient este hipersensibil la soia (vezi pct. 4.3).

Ambrisentan AOP comprimate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cadrul studiilor non-clinice efectuate *in vitro* și *in vivo*, ambrisentanul nu inhibă și nici nu induce enzimele implicate în fazele I sau II ale metabolizării medicamentului, la concentrații relevante clinic,

sugerând prin aceasta un potențial scăzut de afectare a profilului medicamentelor care sunt metabolizate pe aceste căi.

Potențialul ambrisentanului de a induce activitatea CYP3A4 a fost studiat la voluntari sănătoși; rezultatele sugerează absența efectului inductor al ambrisentanului asupra izoenzimei CYP3A4.

Ciclosporină A

Administrarea ambrisentan la starea de echilibru concomitent cu ciclosporină A, a determinat o creștere de 2 ori a expunerii la ambrisentan la voluntari sănătoși. Aceasta se poate datora inhibării de către ciclosporina A a transportorilor și a enzimelor metabolice implicate în farmacocinetica ambrisentan. De aceea doza de ambrisentan trebuie să fie scăzută la 5 mg în priză unică zilnică când este administrată concomitent cu ciclosporină A (vezi pct. 4.2). Doze multiple de ambrisentan nu au niciun efect asupra expunerii la ciclosporină A, și nu este justificată nicio ajustare a dozei de ciclosporină A.

Rifampicină

Administrarea concomitentă de rifampicină (un inhibitor a polipeptidei transportoare a anionilor organici [OATP - *Organic Anion Transporting Polypeptide*], un inductor puternic al CYP3A și 2C19 și inductor al gpP și uridin-difosfo-glucuronoziltransferazelor [UGT]) a fost asociată cu o creștere tranzitorie (de aproximativ 2 ori) a expunerii la ambrisentan în urma administrării dozelor inițiale la voluntari sănătoși. Cu toate acestea, până la ziua 8, administrarea la starea de echilibru a rifampicinei nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ambrisentan. Pacienții cărora li se administrează tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când inițiază tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitori de fosfodiesterază

Administrarea concomitentă de ambrisentan și un inhibitor de fosfodiesterază, fie sildenafil sau tadalafil (amândouă substrat pentru CYP3A4) la voluntari sănătoși, nu a afectat semnificativ farmacocinetica inhibitorilor de fosfodiesterază sau a ambrisentanului (vezi pct. 5.2).

Alte tratamente pentru HTAP

Eficacitatea și siguranța ambrisentan, administrat concomitent cu alte tratamente pentru HTAP (de exemplu prostanoidi și stimulatori ai guanilat ciclazei solubile), nu a fost studiată în mod specific în studii clinice controlate efectuate la pacienți cu HTAP (vezi pct. 5.1). Pe baza datelor cunoscute de metabolizare, nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase specifice cu stimulatori ai guanilat ciclazei solubile sau prostanoidi (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune medicamentoasă cu aceste medicamente. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente.

Contraceptive orale

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, administrarea ambrisentan 10 mg o dată pe zi, până la starea de saturație, nu a afectat semnificativ farmacocinetica de doză unică a etinilestradiol și noretindronă, componentele unui contraceptiv oral combinat (vezi pct. 5.2). Pe baza acestui studiu farmacocinetic, nu este de așteptat ca ambrisentan să modifice semnificativ expunerea la contraceptive pe bază de estrogen sau progesteron.

Warfarină

Ambrisentanul nu a prezentat efecte asupra farmacocineticii la starea de echilibru și asupra activității anticoagulante a warfarinei în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.2). De asemenea, nici warfarina nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ambrisentanului. În plus, la pacienți, ambrisentan nu a prezentat nici un efect global asupra dozei săptămânale de anticoagulant de tip warfarinic, asupra timpului de protrombină (PT) și a raportului normalizat internațional (INR).

Ketoconazol

Administrarea la starea de echilibru de ketoconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) nu a determinat o creștere semnificativă clinic a expunerii la ambrisentan (vezi pct. 5.2).

Efectul ambrisentan asupra transportorilor xenobiotici

In vitro, ambrisentanul nu are efect inhibitor asupra transportorilor de origine umană la concentrații relevante din punct de vedere clinic, incluzând glicoproteina P (gpP), proteina rezistenței în cancerul de sân (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*), forma 2 a proteinei de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP2 - *Multidrug Resistance related Protein 2*), pompa de eflux a sărurilor biliare (BSEP - *Bile Salt Export Pump*), polipeptidele transportoare ale anionilor organici (OATP1B1 și OATP1B3) și polipeptida co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP - *Sodium-dependent Taurocholate Co-transporting Polypeptide*).

Ambrisentan este un substrat pentru efluxul mediat de gpP.

De asemenea, studiile efectuate *in vitro* pe hepatocite de șobolan au arătat că ambrisentanul nu a indus expresia proteinelor gpP, BSEP sau MRP2.

Administrarea de ambrisentan în doze repetate (până la atingerea stării de echilibru) la voluntari sănătoși nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii digoxinei administrată în doză unică, un substrat pentru gpP (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu ambrisentan nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, decât în cazurile în care rezultatul testului de sarcină efectuat înainte de inițierea tratamentului este negativ și dacă sunt folosite metode contraceptive eficiente. În timpul tratamentului cu ambrisentan se recomandă efectuarea lunară a testelor de sarcină.

Sarcina

Ambrisentan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Studiile la animale au evidențiat că ambrisentan este teratogen. Nu există experiență la om.

Femeile care primesc tratament cu ambrisentan trebuie informate asupra riscului de afectare a fătului și trebuie inițiate tratamente alternative în cazul în care apare sarcina (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ambrisentanul se excretă în laptele matern. Excreția ambrisentanului în lapte nu a fost studiată la animale. Prin urmare, alăptarea este contraindicată la pacientele care primesc tratament cu ambrisentan (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea masculină

Administrarea cronică de ARE, inclusiv ambrisentan, a fost asociată cu dezvoltarea atrofiei tubulare testiculare la animale (vezi pct. 5.3). Cu toate că într-un studiu clinic nu a fost observată nicio dovadă clară a efectului dăunător al expunerii pe termen lung la ambrisentan asupra numărului de spermatozoizi, administrarea cronică de ambrisentan a fost asociată cu modificări ale markerilor spermatogenezei. Au fost observate scăderea concentrației plasmatice de inhibină B, precum și creșterea concentrației plasmatice de FSH. La om, nu se cunoaște efectul asupra fertilității masculine, dar nu poate fi exclusă o afectare a spermatogenezei. În studiile clinice, administrarea cronică de ambrisentan nu a fost asociată cu modificări ale testosteronului plasmatic.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ambrisentan are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie avute în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse al ambrisentan (cum sunt hipotensiune arterială, amețea, astenie, oboseală) atunci când se ia în considerare capacitatea pacientului de a realiza activități care necesită judecată și abilități motorii sau cognitive (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie avertizați despre cum ar putea să fie afectați de ambrisentan înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării ambrisentan în monoterapie și/sau în asociere a fost evaluată în studii clinice la mai mult de 1200 pacienți cu HTAP (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse identificate din datele unui studiu clinic placebo controlat, cu durata de 12 săptămâni, sunt incluse mai jos în funcție de clasa de aparate, sisteme sau organe și în funcție de frecvență. Mai jos sunt incluse, de asemenea, informații din studii clinice controlate altele decât cu placebo, cu durată mai lungă. Nu au fost observate reacții adverse noi în urma tratamentului pe termen lung cu ambrisentan sau în asociere cu tadalafil. După o perioadă de monitorizare îndelungată în cadrul unor studii necontrolate (cu perioada medie de monitorizare de 79 săptămâni), profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în cadrul studiilor de scurtă durată. De asemenea, sunt prezentate date de farmacovigilență de rutină ale inovativului.

Edemele periferice, retenția lichidiană și cefaleea (inclusiv dureri sinusale, migrenă) au fost cele mai frecvente reacții adverse observate în urma administrării ambrisentan. Doza mai mare (10 mg) a fost asociată cu o incidență mai mare a acestor reacții adverse, iar edemele periferice au avut tendința de a fi mai severe la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani în studiile clinice pe termen scurt (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul reacțiilor adverse dependente de doză, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de ambrisentan. Categoriile de frecvență nu iau în considerare și alți factori printre care durata variabilă a studiilor, afecțiunile pre-existente și caracteristicile pacientului la inițierea tratamentului. Categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse desemnate în funcție de experiența rezultată din studiile clinice pot să nu reflecte frecvența reacțiilor adverse care apar în practica clinică. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Ambrisentan (analiză combinată a fazei 3 pivot și studii post- comercializare)	Ambrisentan (studiu de combinație și extensie)	Combinație cu tadalafil
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			
Anemie (hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut)	Frecvente ¹	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
Reacții de hipersensibilitate (de exemplu angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit)	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
Cefalee (inclusiv dureri sinusale, migrenă)	Foarte frecvente ²	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Amețeli	Frecvente ³	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări oculare</i>			
Vedere încețoșată, afectare a vederii	Frecvență necunoscută ⁴	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
Tinitus	NR	NR	Frecvente
Pierderea bruscă a auzului	NR	NR	Mai puțin frecvente

<i>Tulburări cardiace</i>			
Insuficiență cardiacă	Frecvente ⁵	Frecvente	Frecvente
Palpitații	Frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări vasculare</i>			
Hipotensiune arterială	Frecvente ³	Frecvente	Frecvente
Hiperemie facială tranzitorie	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Sincopă	Mai puțin frecvente ³	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			
Epistaxis	Frecvente ³	Frecvente	Frecvente
Dispnee	Frecvente ^{3,6}	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Congestia căilor respiratorii superioare (de ex. nazală, a sinusurilor), sinuzită, nazofaringită, rinită	Frecvente ⁷		
Nazofaringită		Foarte frecvente	Foarte frecvente
Sinuzită, rinită		Frecvente	Frecvente
Congestie nazală		Foarte frecvente	Foarte frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			
Greață, vărsături, diaree	Frecvente ³		
Greață		Foarte frecvente	Foarte frecvente
Vărsături		Frecvente	Foarte frecvente
Diaree		Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dureri abdominale	Frecvente	Frecvente	Frecvente
Constipație	Frecvente	Frecvente	Frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			
Leziuni hepatice (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente ^{3,8}	NR	NR
Hepatită autoimună (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente ^{3,8}	NR	NR
Valori crescute ale transaminazelor hepatice	Frecvente ³	NR	NR
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
Erupție cutanată tranzitorie	NR	Frecvente ⁹	Frecvente ⁹
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
Edeme periferice, retenție lichidiană	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Dureri toracice/disconfort	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
Astenie	Frecvente ³	Frecvente	Frecvente
Oboseală	Frecvente ³	Foarte frecvente	Foarte frecvente

NR - neraportate

¹ Vezi pct. "Descrierea reacțiilor adverse selectate"

² Frecvența cefaleei a fost mai mare în cazul administrării de ambrisentan 10 mg.

³ Date obținute din farmacovigilența de rutină și frecvența determinată pe baza studiilor clinice controlate placebo.

⁴ Date obținute din farmacovigilența de rutină

- ⁵ Cele mai multe cazuri raportate de insuficiență cardiacă au fost asociate cu retenție hidrică în organism. Datele au fost obținute din farmacovigilența de rutină, iar frecvența a fost determinată pe baza studiilor clinice controlate placebo.
- ⁶ La scurt timp după începerea tratamentului cu ambrisentan au fost raportate cazuri de agravare a dispneei cu etiologie neclară.
- ⁷ Incidența congestiei nazale a fost dependentă de doză pe parcursul tratamentului cu ambrisentan.
- ⁸ În timpul tratamentului cu ambrisentan au fost raportate cazuri de hepatită autoimună, incluzând cazuri de exacerbare a hepatitei autoimune și cazuri de afectare hepatică.
- ⁹ Erupecie cutanată tranzitorie include erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție papulară și erupție însoțită de prurit.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scăderea valorilor hemoglobinei

În perioada ulterioară punerii pe piață a inovativului, au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzii de sânge (vezi pct. 4.4). Frecvența scăderii hemoglobinei (anemia) a fost mai mare în cazul administrării de ambrisentan 10 mg. Pe parcursul studiilor clinice de fază 3 controlate placebo, cu durata de 12 săptămâni, concentrațiile medii ale hemoglobinei au scăzut în cadrul grupurilor de pacienți care au primit tratament cu ambrisentan, iar aceste reduceri au putut fi depistate încă din săptămâna 4 (-0,83 g/dl); modificările apărute față de valorile înregistrate inițial, au părut a se stabiliza, în medie, în următoarele 8 săptămâni. În total, 17 pacienți (6,5%) din cadrul grupurilor care au primit tratament cu ambrisentan au prezentat reduceri ale hemoglobinei cu $\geq 15\%$ față de valorile inițiale și acestea au fost mai mici decât limita inferioară a valorilor normale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea de ambrisentan în doze mai mari de 10 mg pe zi la pacienții cu HTAP. La pacienții sănătoși, dozele unice de 50 și 100 mg (de 5 până la 10 ori doza maximă recomandată) au fost asociate cu cefalee, eritem facial tranzitoriu, amețeli, greață și congestie nazală.

Din cauza mecanismului său de acțiune, un supradozaj cu ambrisentan ar putea determina hipotensiune arterială (vezi pct. 5.3). În caz de hipotensiune arterială marcată, pot fi necesare măsuri active de susținere cardiovasculară. Nu este disponibil niciun antidot.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive, alte antihipertensive, codul ATC: C02KX02

Mecanism de acțiune

Ambrisentan este un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE), activ pe cale orală, care face parte din clasa acizilor propanoici, selectiv pentru receptorul endotelinei A (ETA). Endotelina joacă un rol foarte important în fiziopatologia HTAP.

- Ambrisentan este un antagonist potent (constanta de inhibare K_i 0,016 nM) și cu selectivitate mare pentru receptorii ET_A (de aproximativ 4000 de ori mai selectiv pentru ET_A decât pentru ET_B).
- Ambrisentanul blochează subtipul de receptor ET_A , localizat predominant la nivelul celulelor musculare netede vasculare și la nivelul miocitelor cardiace. Aceasta previne activarea mediată de către endotelină a sistemului de mesageri secundari care determină vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede.
- Selectivitatea acțiunii ambrisentanului asupra receptorului ET_A comparativ cu ET_B este de așteptat să păstreze producția de substanțe vasodilatatoare cum sunt oxidul nitric și prostaciclina, mediată de receptorul ET_B .

Eficacitate clinică și siguranță

Au fost efectuate două studii pivot, randomizate, dublu-orb, multicentrice, controlate placebo, de fază 3. Primul studiu a inclus 201 pacienți și a comparat ambrisentan administrat în doze de 5 mg și 10 mg cu placebo. Al doilea studiu a inclus 192 pacienți și a comparat ambrisentan administrat în doze de 2,5 mg și 5 mg cu placebo. În ambele studii, ambrisentan a fost adăugat unei medicații pre-existente suportive/de fond, care ar fi putut conține o combinație de digoxină, anticoagulante, diuretice, oxigen și vasodilatatoare (blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai ECA). Pacienții incluși aveau HTAP idiopatică sau HTAP asociată cu boli de țesut conjunctiv (HTAP-BTC). Majoritatea pacienților aveau simptome aparținând clasei funcționale II (38,4%) sau clasei funcționale III (55,0%) - conform clasificării OMS. Au fost excluși pacienții cu boală hepatică pre-existentă (ciroză sau transaminaze crescute semnificativ clinic) și pacienții care utilizau alte tratamente țintă pentru HTAP (cum sunt prostanoide). În aceste studii nu au fost evaluați parametrii hemodinamici.

Criteriul final principal de evaluare definit pentru studiile de fază 3 a fost ameliorarea capacității de efort, evaluată prin modificarea față de valorile inițiale a distanței parcurse în mers în 6 minute (DPM6), după 12 săptămâni de tratament. În ambele studii, tratamentul cu ambrisentan a determinat o ameliorare semnificativă a DPM6, pentru fiecare doză de ambrisentan.

În primul studiu și respectiv al doilea, îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo în săptămâna 12, comparativ cu valorile inițiale, a fost în medie de 30,6 m (ÎI 95%: 2,9 până la 58,3; $p = 0,008$) și 59,4 m (ÎI 95%: 29,6 până la 89,3; $p < 0,001$), în cadrul grupului care a primit Ambrisentan AOP în doză de 5 mg. În primul studiu, îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo în săptămâna 12, a fost în medie de 51,4 m (ÎI 95%: 26,6 până la 76,2; $p < 0,001$), în cadrul grupului care a primit Ambrisentan AOP în doză de 10 mg.

A fost efectuată o analiză combinată pre-specificată a studiilor de fază 3 (ARIES-C). Îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo, a fost în medie de 44,6 m (ÎI 95%: 24,3 până la 64,9; $p < 0,001$) în cadrul grupului care a primit Ambrisentan AOP în doză de 5 mg și 52,5 m (ÎI 95%: 28,8 până la 76,2; $p < 0,001$) în cadrul grupului care a primit Ambrisentan AOP în doză de 10 mg.

În studiul al doilea (grupul care a primit doze combinate), ambrisentan a întârziat semnificativ agravarea clinică a HTAP comparativ cu placebo ($p < 0,001$), indicele de risc demonstrând o reducere de 80% (ÎI 95%: 47% până la 92%). Criteriile de evaluare au inclus: decesul, transplantul pulmonar, spitalizarea pentru HTAP, septostomie atrială, adăugarea altor medicamente pentru tratamentul HTAP și criteriul inițial de excludere. La grupul care a primit doză combinată a fost observată o creștere semnificativă statistic ($3,41 \pm 6,96$) în scala de funcționare fizică a Testului de Sănătate SF-36 comparativ cu placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Tratamentul cu ambrisentan a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic a dispneei evaluată prin Indexul Borg al Dispneei (IBD) în săptămâna 12 (IBD ajustat cu placebo de -1,1 (ÎI 95%: -1,8 până la -0,4; $p = 0,019$; grupul care a primit doză combinată)).

Date provenite din studii pe termen lung

Pacienții înrolați în primul și al doilea studiu au fost considerați eligibili pentru a intra într-o extensie deschisă a unui studiu pe termen lung ARIES-E (n=383). Expunerea medie cumulată a fost de aproximativ 145 ± 80 săptămâni, iar expunerea maximă a fost de aproximativ 295 săptămâni. Criteriile finale principale ale acestui studiu au fost incidența și severitatea reacțiilor adverse asociate cu expunerea pe termen lung la ambrisentan, incluzând teste serice pentru funcția hepatică. Observațiile referitoare la siguranță obținute în urma expunerii pe termen lung la ambrisentan în acest studiu au fost, în general, comparabile cu cele obținute în studiile controlate placebo cu durata de 12 săptămâni.

Probabilitatea de supraviețuire observată în cazul pacienților cărora li s-a administrat ambrisentan (grupul care a utilizat ambrisentan în doză combinată) a fost de 93% la 1 an, 85% la 2 ani și 79% la 3 ani.

Într-un studiu deschis (studiul funcției hepatice test de siguranță), ambrisentan a fost administrat la 36 pacienți pentru a evalua incidența creșterii concentrațiilor serice ale transaminazelor la pacienții care întrerupseseră anterior un tratament cu un alt ARE datorită anomaliilor valorilor transaminazelor. Pe parcursul tratamentului cu ambrisentan cu durata medie de 53 săptămâni, niciunul dintre pacienții incluși nu a prezentat o concentrație a ALT confirmată > 3 x LSN, care să necesite întreruperea definitivă a tratamentului. În această perioadă de timp, cincizeci la sută dintre pacienți au crescut doza de ambrisentan de la 5 mg la 10 mg.

Incidența cumulată a valorilor anormale ale transaminazelor serice >3 x LSN, în toate studiile de fază 2 și 3 (inclusiv extensiile corespunzătoare ale studiilor deschise) a fost de 17 din 483 de pacienți pentru o durată de expunere medie de 79,5 săptămâni. Aceasta este o rată de 2,3 evenimente la 100 pacienți-ani de expunere la ambrisentan. În cadrul extensiei deschise a studiului de lungă durată ARIES-E, riscul de creștere în 2 ani a aminotransferazelor serice >3xLSN la pacienții tratați cu ambrisentan a fost de 3,9%.

Alte informații clinice

Într-un studiu clinic de fază 2 efectuat la pacienți (n=29) cu HTAP, a fost observată o ameliorare a parametrilor hemodinamici după 12 săptămâni de tratament. Tratamentul cu ambrisentan a determinat o creștere a indexului cardiac mediu, o scădere a presiunii arteriale pulmonare medii și o scădere a rezistenței vasculare pulmonare medii.

În timpul tratamentului cu ambrisentan, a fost raportată scăderea tensiunii arteriale sistolice și a tensiunii arteriale diastolice. În studiile clinice controlate placebo cu durata de 12 săptămâni, scăderea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, de la valorile inițiale până la terminarea tratamentului, a fost de 3 mm Hg și, respectiv, 4,2 mm Hg. În cadrul extensiei deschise a studiului de lungă durată, scăderea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice a persistat până la 4 ani de tratament cu ambrisentan.

Niciun efect semnificativ clinic cu privire la farmacocinetica ambrisentanului și sildenafilului nu a fost observat în cadrul unui studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la voluntari sănătoși, dar asocierea a fost bine tolerată. În studiile în studiul de extensie și în cel de siguranță al testului funcției hepatice, 22 pacienți (5,7%), respectiv 17 pacienți (47%) au primit tratament concomitent cu ambrisentan și sildenafil. În cazul acestor pacienți nu au fost identificate alte probleme de siguranță.

Eficacitatea clinică în cazul asocierii cu tadalafil

A fost efectuat un studiu clinic de fază 3, multicentric, dublu-orb, cu comparator activ, bazat pe evenimente (AMB112565/AMBITION) pentru a evalua eficacitatea asocierii inițiale de ambrisentan cu tadalafil versus administrarea în monoterapie fie a ambrisentan, fie a tadalafil, la 500 de pacienți cu HTAP la care nu se administrase tratament anterior, randomizați 2:1:1. La niciunul dintre pacienți nu s-a administrat doar placebo. Analiza principală a fost comparația între grupul la care s-a administrat asocierea de medicamente versus rezultatul global al grupurilor la care s-a administrat monoterapie. Au fost realizate, de asemenea, comparații între grupul la care s-a administrat asocierea de medicamente versus grupurile individuale la care s-a administrat monoterapie. Pacienții cu anemie

semnificativă, retenție lichidiană sau afecțiuni rare ale retinei au fost excluși din studiu, conform criteriilor investigatorilor. Au fost excluși, de asemenea, pacienții cu valori ale ALT și AST > 2xLSN la înrolarea în studiu.

La înrolarea în studiu, la 96% dintre pacienți nu fusese administrat anterior niciun tratament specific pentru HTAP, iar timpul mediu de la diagnosticare la înrolarea în studiu a fost de 22 de zile. Pacienților li s-a administrat inițial o doză de 5 mg ambrisentan și 20 mg tadalafil, doza fiind crescută la 40 mg tadalafil în săptămâna 4 și la 10 mg ambrisentan în săptămâna 8, cu excepția cazurilor în care au fost probleme de tolerabilitate. Durata medie a tratamentului dublu-orb pentru tratamentul asociat a fost mai mare de 1,5 ani.

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă, definit ca:

- deces, sau
- spitalizare datorată agravării HTAP,
- progresia bolii,
- răspuns clinic nesatisfăcător pe termen lung.

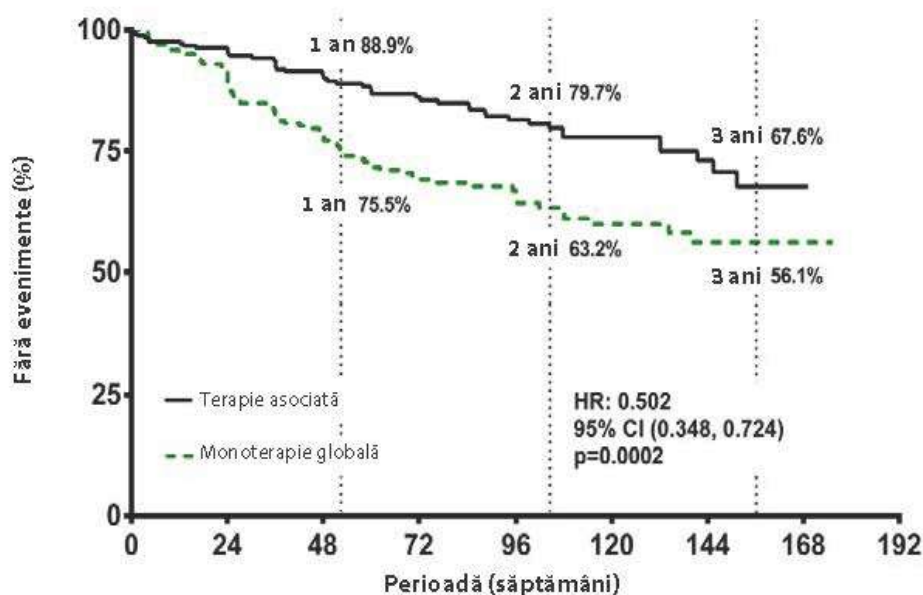
Vârsta medie pentru întreg lotul de pacienți a fost de 54 de ani (DS 15; vârste cuprinse între 18 și 75 ani). La înrolarea în studiu pacienții aveau HTAP clasa funcțională OMS II (31%) și HTAP clasa funcțională III (69%). HTAP idiopatică sau congenitală a fost cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (56%), urmată de HTAP datorată tulburărilor de țesutul conjunctiv (37%), HTAP asociată cu medicamente și toxine (3%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (2%) și HIV (2%). La înrolarea în studiu pacienții cu HTAP clasele funcționale OMS II și III au avut o medie a DPM6 de 353 metri.

Rezultatele evaluării

Tratamentul cu terapia asociată a condus la o scădere cu 50% a riscului (rata riscului [RR] 0,502; ÎI 95%: 0,348 până la 0,724; p=0,0002) pentru criteriul compozit final de evaluare a insuficienței cardiace până la consultul final de evaluare atunci când a fost comparat cu rezultatul global în grupul la care s-a administrat monoterapie [Figura 1 și Tabelul 1]. Efectul tratamentului a fost observat prin scăderea cu 63% a spitalizării în cazul administrării tratamentului asociat, s-a instalat precoce și a fost stabil. Eficacitatea tratamentului asociat în ceea ce privește criteriul primar final de evaluare a fost constantă comparativ cu monoterapia individuală și pentru toate subgrupele de vârstă, origine etnică, regiune geografică, etiologie (HTAP idiopatică/HTAP congenitală și HTAP-BTC). Efectul a fost semnificativ pentru pacienții cu HTAP din ambele clase funcționale OMS II și III.

Figura 1

TIMPUL PÂNĂ LA PRIMA APARIȚIE A UNUI EVENIMENT



Rata de risc:

Terapie asociată:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapie globală:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabelul 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Rezultat global monoterapie (N=247)	Monoterapie cu ambrisentan (N=126)	Monoterapie cu tadalafil (N=121)
Timpul până la prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă (Obiectiv atins)				
Insuficiență cardiacă, nr. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Rata de risc (Î 95%)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valoarea p, testul Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă separat pe evenimente (Obiectiv atins)				
Deces (toate cauzele)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Spitalizare datorată agravării HTAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progresia bolii	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Răspuns clinic nesatisfăcător pe termen lung	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Timpul până la prima spitalizare datorată agravării HTAP (Obiectiv atins)				
Prima spitalizare, nr. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Rata de risc (Î 95%)		0,372	0,323	0,442
Valoarea p, testul Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

--	--	--	--	--

Criteriile secundare finale de evaluare

Criteriile secundare finale de evaluare testate:

Tabelul 2

Criteriile secundare finale de evaluare (modificare de la înrolare până în săptămâna 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Rezultat global monoterapie	Diferență și interval de încredere	Valoarea p
NT-proBNP (% reducere)	-67,2	-50,4	% diferență -33,8; Î 95%: -44,8, -20,7	p<0,0001
% pacienți care au avut un răspuns clinic satisfăcător la săptămâna 24	39	29	Raportul șanselor 1,56; Î 95%: 1,05, 2,32	p=0,026
DPM6 (metri, modificare medie)	49,0	23,8	22,75m; Î 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibroză pulmonară idiopatică

A fost inițiat un studiu în care au fost incluși 492 de pacienți (ambrisentan N=329, placebo N=163) cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI), dintre care 11% aveau hipertensiune pulmonară secundară (Grupul 3 conform clasificării OMS), dar a fost discontinuat prematur în momentul în care s-a observat că obiectivul principal de evaluare a eficacității nu poate fi atins (studiul (ARTEMIS-IPF). În grupul de pacienți la care s-a administrat ambrisentan au fost observate 90 de evenimente (27%) de progresie a FPI (incluzând spitalizări datorită afecțiunilor respiratorii) sau deces, comparativ cu 28 de evenimente (17%) în grupul de pacienți la care s-a administrat placebo. Prin urmare, ambrisentan este contraindicat pentru utilizare la pacienți cu FPI cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară (vezi pct. 4.3).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ambrisentan se absoarbe rapid la om. După administrarea pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime ale ambrisentan (C_{max}) au fost atinse, în general, după aproximativ 1,5 ore de la administrare, fie în condiții de repaus alimentar, fie după ingestia de alimente. C_{max} și aria de sub curbă a concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu doza, pe întreg intervalul de doze terapeutice. Starea de echilibru este atinsă de obicei după 4 zile de administrare repetată.

Un studiu asupra efectului alimentelor, care a implicat administrarea de ambrisentan la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar și cu o masă bogată în lipide, a indicat că C_{max} a scăzut cu 12%, în timp ce ASC a rămas nemodificată. Această scădere a concentrației plasmatice maxime nu este semnificativă clinic și, prin urmare, ambrisentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuția

Ambrisentan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. *In vitro*, ambrisentan se leagă în medie de 98,8% de proteinele plasmatice și independent de concentrație pentru valori ale acesteia cuprinse între 0,2 și 20 micrograme/ml. Ambrisentan se leagă în principal de albumină (96,5%) și într-un procent mai mic, de glicoproteina acidă alfa1.

Ambrisentan se distribuie puțin în interiorul hematiilor, având un raport mediu sânge:plasmă de 0,57 la bărbați, respectiv 0,61 la femei.

Metabolizarea

Ambrisentan este un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE) non-sulfonamidic (grupa acidului propionic).

Ambrisentanul este glucuroconjugat prin intermediul mai multor izoenzime UGT (UGT1A9S, UGT2B7S și UGT1A3S) la forma de ambrisentan glucuroconjugat (13%). De asemenea, ambrisentanul suferă o metabolizare oxidativă, în principal sub acțiunea CYP3A4 și mai puțin sub acțiunea CYP3A5 și CYP2C19 pentru a forma 4-hidroximetil ambrisentan (21%), care este în continuare glucuroconjugat la forma de 4-hidroximetil ambrisentan glucuroconjugat (5%). Afinitatea de legare a 4-hidroximetil ambrisentanului pentru receptorul endotelinic uman este de 65 ori mai scăzută comparativ cu cea a ambrisentanului. Prin urmare, la concentrațiile observate în plasmă (aproximativ 4% raportat la ambrisentanul parental), 4-hidroximetil ambrisentanul nu este de așteptat să contribuie la activitatea farmacologică a ambrisentanului.

Datele obținute *in vitro* indică faptul că ambrisentan administrat în doză de 300 μ M a dus la inhibarea cu mai puțin de 50% a enzimelor UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (până la 30%) sau a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 (până la 25%). *In vitro*, ambrisentanul nu are efect inhibitor asupra transportorilor de origine umană la concentrații relevante din punct de vedere clinic, incluzând gpP, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și NTCP. Mai mult, ambrisentan nu induce expresia proteinelor MRP2, gpP sau a BSEP în hepatocitele de șobolani. Sintetizând, datele obținute *in vitro* sugerează faptul că administrarea ambrisentan în concentrații relevante clinic (C_{max} plasmatică până la 3,2 μ M) nu se așteaptă să aibă un efect asupra enzimelor UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 sau a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 sau asupra transportului prin intermediul BSEP, BCRP, gpP, MRP2, OATP1B1/3 sau NTCP.

Efectele ambrisentan la starea de echilibru (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii și farmacodinamiei unei singure doze de warfarină (25 mg), măsurate prin intermediul Timpului de Protrombină (TP) și Raportului Normalizat Internațional (INR), au fost investigate la 20 de voluntari sănătoși. Ambrisentanul nu a prezentat nici un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii sau farmacodinamiei warfarinei. În mod similar, administrarea concomitentă de warfarină nu a afectat farmacocinetica ambrisentanului (vezi pct. 4.5).

Efectul administrării de sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) timp de 7 zile asupra farmacocineticii unei singure doze de ambrisentan și efectele administrării de ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) timp de 7 zile asupra farmacocineticii unei singure doze de sildenafil, au fost investigate la 19 voluntari sănătoși. Cu excepția unei creșteri de 13% a C_{max} pentru sildenafil ca urmare a administrării concomitente de ambrisentan, nu au existat alte modificări ale parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului, N-des-metil-sildenafilului și ambrisentanului. Această ușoară creștere a C_{max} a sildenafilului nu este considerată relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

Efectele ambrisentanului la starea de echilibru (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de tadalafil și efectele tadalafilului la starea de echilibru (40 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de ambrisentan, au fost investigate la 23 voluntari sănătoși. Ambrisentanul nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii tadalafilului. În mod similar, administrarea concomitentă de tadalafil nu a afectat farmacocinetica ambrisentanului (vezi pct. 4.5).

Efectele administrării repetate de ketoconazol (400 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de 10 mg de ambrisentan au fost investigate la 16 voluntari sănătoși. Expunerile la ambrisentan măsurate prin ASC(0-inf) și C_{max} au crescut cu 35%, respectiv 20%. Această modificare a expunerii este puțin probabil să fie relevantă clinic și, prin urmare, ambrisentan poate fi administrat concomitent cu ketoconazol.

Efectele administrării repetate de ciclosporină A (100 – 150 mg de două ori pe zi) asupra farmacocineticii ambrisentan (5 mg în priză unică zilnică) la starea de echilibru și efectele administrării repetate de ambrisentan (5 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii ciclosporinei A (100 – 150 mg de două ori pe zi) la starea de echilibru, au fost investigate la voluntari sănătoși. C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ ale ambrisentan au crescut (48%, respectiv 121%) în prezența dozelor multiple de ciclosporină A. Pe baza acestor modificări, doza de ambrisentan trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică, când este administrată concomitent cu ciclosporină A (vezi pct. 4.2). Totuși, doze multiple de ambrisentan nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ciclosporină A, și nu este justificată nicio ajustare a dozei de ciclosporină A.

Efectele administrării acute și repetate de rifampicină (600 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) la starea de echilibru au fost investigate la voluntari sănătoși. În urma administrării dozelor inițiale de rifampicină, a fost observată o creștere tranzitorie a $ASC_{(0-\tau)}$ (121% și 116% după administrarea primei doze și respectiv, a celei de a doua doze de rifampicină) probabil datorită unei inhibări a OATP mediate de rifampicină. Totuși, în urma administrării de doze multiple de rifampicină, nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ambrisentan până la ziua 8. Pacienții care primesc tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când încep tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Efectele administrării repetate de ambrisentan (10 mg) asupra farmacocineticii unei singure doze de digoxină au fost studiate la 15 voluntari sănătoși. Administrarea de doze repetate de ambrisentan a determinat creșterea ușoară a ASC_{0-last} a digoxinei și a concentrațiilor minime ale digoxinei, și o creștere de 29% a C_{max} a digoxinei. Creșterea expunerii la digoxină observată în prezența unor doze repetate de ambrisentan, nu a fost considerată relevantă clinic, și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină (vezi pct. 4.5).

Efectele administrării timp de 12 zile de ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de contraceptiv oral conținând etinilestradiol (35 μ g) și noretindronă (1 mg), au fost studiate la voluntari sănătoși de sex feminin. Valorile medii plasmatice ale C_{max} și $ASC_{(0-\infty)}$ au fost ușor scăzute pentru etinilestradiol (8% și respectiv 4%) și ușor crescute pentru noretindronă (13% și respectiv 14%). Aceste modificări în expunerea la etinilestradiol sau noretindronă au fost mici și este puțin probabil să fie semnificative clinic (vezi pct. 4.5).

Eliminarea

Ambrisentan și metabolii săi sunt eliminați în principal pe cale biliară, după metabolizare hepatică și/sau extra-hepatică. După administrare orală, aproximativ 22% din doza administrată se regăsește în urină, din care 3,3% este reprezentat de ambrisentan nemodificat. La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 13,6 și 16,5 ore.

Grupuri speciale de pacienți

Pe baza rezultatelor unei analize farmacocinetice populaționale efectuată la voluntari sănătoși și la pacienți cu HTAP, farmacocinetica ambrisentanului nu a fost influențată semnificativ de sex sau vârstă (vezi pct. 4.2).

Insuficiența renală

Metabolizarea sau eliminarea (clearance) renală a ambrisentanului nu sunt semnificative. Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul creatininei a fost descoperit a fi o co-variantă semnificativă statistic care afectează clearance-ul oral al ambrisentanului. Amplitudinea scăderii clearance-ului oral este modestă (20 – 40%) la pacienții cu insuficiență renală moderată și, prin urmare, este puțin probabil să aibă vreo relevanță clinică. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie luate măsuri de precauție (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

Principalele căi de metabolizare ale ambrisentanului sunt glucuronoconjugarea și oxidarea, cu eliminarea ulterioară pe cale biliară, astfel încât ar putea fi de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea (C_{max} și ASC) la ambrisentan. Într-o analiză farmacocinetică populațională, s-a demonstrat că scăderea clearance-ului oral a fost corelată cu o creștere a concentrațiilor plasmatiche de bilirubină. Cu toate acestea, amplitudinea efectului bilirubinei este minoră (comparativ cu un pacient standard cu o concentrație a bilirubinei de 0,6 mg/dl, un pacient cu o concentrație mare a bilirubinei de 4,5 mg/dl ar avea un clearance oral al ambrisentanului cu aproximativ 30% mai scăzut). Farmacocinetica ambrisentanului la pacienții cu insuficiență hepatică (cu sau fără ciroză hepatică) nu a fost studiată. Prin urmare, tratamentul cu ambrisentan nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu valori ale transaminazelor hepatice crescute ($>3 \times$ LSN) semnificativ clinic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datorită efectului farmacologic primar de clasă, o doză unică mare de ambrisentan (de exemplu o supradoză) poate scădea tensiunea arterială și poate determina hipotensiune arterială și simptome legate de vasodilatație.

Ambrisentan nu s-a dovedit a avea un efect inhibitor al transportului acizilor biliari sau un efect hepatotoxic evident.

La rozătoare, după administrarea cronică de ambrisentan la valori de expuneri mai mici decât dozele terapeutice utilizate la om, s-au observat inflamație și modificări ale epitelului cavității nazale. La câini, au fost observate răspunsuri de natură inflamatorie de intensitate mică, în urma administrării cronice de ambrisentan în doze mari, la expuneri de 20 de ori mai mari decât cele observate la pacienții umani.

În cavitatea nazală a șobolanilor tratați cu ambrisentan s-a observat hiperplazia osoasă a cornetelor etmoidale, la valori de expunere de 3 ori mai mari decât ASC clinică. Hiperplazia osului nazal nu a fost observată la administrarea ambrisentan la șoareci sau câini. La șobolan, hiperplazia osoasă a cornetelor etmoidale este recunoscută ca o consecință a inflamației nazale, pe baza experienței cu alte substanțe.

Ambrisentan a avut efect clastogen atunci când a fost testat în concentrații mari pe celule de mamifere *in vitro*. Ambrisentan nu a prezentat efecte mutagene la bacterii și nici genotoxicitate la rozătoare în două studii *in vivo*.

Nu au existat dovezi ale potențialului carcinogen în urma administrării orale în cadrul unor studii cu durată de 2 ani, efectuate la șobolan și șoarece. A fost observată o ușoară creștere a incidenței fibroadenomului mamar, o tumoră benignă, la șobolanii masculi doar în urma administrării celei mai mari doze. Expunerea sistemică la ambrisentan la șobolanii masculi pentru această doză (pe baza ASC la starea de echilibru) a fost de 6 ori mai mare decât cea obținută cu doza clinică de 10 mg/zi.

S-a observat atrofie testiculară tubulară, asociată ocazional cu aspermie, în cadrul unor studii de toxicitate și fertilitate, efectuate cu doze orale repetate, fără marjă de siguranță, la masculii de șobolan și șoarece. Modificările testiculare nu au fost întotdeauna complet reversibile în timpul perioadelor de evaluare fără tratament. Cu toate acestea, nu s-au observat modificări testiculare în cadrul studiilor efectuate la câini, cu o durată a expunerii de până la 39 săptămâni și un nivel de expunere de 35 ori mai mare decât cel observat la om, pe baza ASC. La șobolanii masculi, nu s-a observat niciun efect al ambrisentan asupra motilității spermei în cazul tuturor dozelor testate (până la 300 mg/kg și zi). S-a observat o ușoară scădere ($<10\%$) a procentului de spermă normală din punct de vedere morfologic în urma administrării dozelor de 300 mg/kg și zi, dar aceasta nu a fost observată în cazul dozelor de 100 mg/kg și zi (expunere >9 ori decât expunerea clinică în cazul dozei de 10 mg/zi). La om, nu se cunoaște efectul ambrisentanului asupra fertilității masculine.

S-a evidențiat că ambrisentanul are efect teratogen la șobolan și iepure. Anomaliile ale mandibulei, limbii și/sau palatului au fost observate la toate dozele testate. În plus, în cadrul studiului efectuat la șobolan a fost observată o incidență crescută a defectelor septale interventriculare, defectelor trunchiurilor vasculare, anomaliilor tiroidei și timusului, osificării bazi-sfenoidale și localizarea arterei ombilicale în partea stângă a vezicii urinare în loc de localizare pe partea dreaptă. Efectul teratogen este suspiciat a fi un efect de clasă al ARE.

Administrarea ambrisentanului la femele de șobolan aflate în faze târzii ale gestației sau care alăptează a determinat reacții adverse asupra comportamentului matern, scăderea ratei de supraviețuire a puilor și scăderea capacității de reproducere a descendenților (cu observarea unor fragmente mici la necropsie), la o expunere de 3 ori ASC la doza maximă recomandată la om.

La șobolanii tineri la care li s-a administrat ambrisentan pe cale orală o dată pe zi în timpul zilei postnatale de la 7 până la 26, 36 sau 62, s-a observat o scădere a greutateii creierului (-3% până la -8%), fără modificări morfologice sau neurocomportamentale după sunete de respirație, apnee și hipoxie. Aceste efecte au apărut la expuneri de aproximativ 1,8 până la 7 ori expuneri pediatrice la om la 10 mg (cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani), pe baza ASC. Relevanța clinică a acestei constatări la populația pediatrică nu este deplin înțeleasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Lecitină (din soia) (E322)
Roșu Allura AC lac de aluminiu (E129)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister alb din PVC-PVdC/Al: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Blister transparent din PVC-PE-PVdC/Al: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Al sau blistere din PVC-PE-PVdC/Al.

Cutie cu blistere cu doză unitară de 30 x 1 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu există cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13688/2021/01-02
13689/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA APROBĂRII TEXTULUI

Iulie 2022