

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка съдържа приблизително 95 mg лактоза (под формата на монохидрат), приблизително 0,25 mg лецитин (соя) (E322) и приблизително 0,11 mg алура червен АС алуминиев лак (E129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлорозова, квадратна, изпъкнала, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "GS" от едната страна и "K2C" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Volibris е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) по СЗО II до III, включително и за употреба в комбинирана терапия (вж. точка 5.1). Доказана е ефикасността му при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Монотерапия с амбрисентан

Volibris трябва да се приема перорално в доза 5 mg веднъж дневно за започване на лечението и в зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се повиши до 10 mg дневно.

Амбрисентан в комбинация с тадалафил

Когато се използва в комбинация с тадалафил, Volibris трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно.

В проучването AMBITION, пациентите получават 5 mg амбрисентан веднъж дневно през първите 8 седмици преди възходящо титриране до 10 mg в зависимост от поносимостта (вж. точка 5.1). Когато амбрисентан се използва в комбинация с тадалафил, лечението на пациентите се започва с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил. В зависимост от поносимостта, дозата на тадалафил се повишава до 40 mg след 4 седмици, а дозата на амбрисентан се повишава до 10 mg след 8 седмици. Повече от 90% от пациентите са постигнали това. В зависимост от поносимостта, дозите могат също да се намалят.

Ограничени данни сочат, че внезапното спиране на приложението на амбрисентан не е свързано с влошаване на БАХ.

При едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно и пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничен опит с амбрисентан при индивиди с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min). При тази подгрупа, лечението трябва да се започне внимателно и да се обърне особено внимание, ако дозата се повиши до 10 mg амбрисентан.

Пациенти с чернодробно увреждане

Амбрисентан не е изпитван при индивиди с чернодробно увреждане (със или без цироза). Тъй като основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминирание чрез жлъчката, може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансфери (повече от 3 пъти горната граница на нормата ($>3 \times ULN$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амбрисентан при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Препоръчва се таблетката да се гълта цяла с или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтрошава или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2)

Начални стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартатаминотрансфери (AST) и/или аланинаминотрансфери (ALT)) $>3 \times ULN$ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амбрисентан не е проучен при достатъчен брой пациенти с цел да се установи съотношението полза/риск при БАХ функционален клас I по СЗО.

Ефикасността на амбрисентан като монотерапия не е установена при пациенти с БАХ функционален клас IV по СЗО. Ако клиничното състояние се влоши, трябва да се обмисли лечение, което е препоръчително за тежките стадии на заболяването (напр. епопростенол).

Чернодробна функция

С БАХ са свързани отклонения в чернодробната функция. При приложение на амбрисентан са наблюдавани случаи, които съответстват на автоимунен хепатит, включително възможно обостряне на подлежащ автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и повишаване на стойностите на чернодробните ензими, които е възможно да са свързани с терапията (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина преди започване на лечение с амбрисентан трябва да се направи изследване на чернодробните аминотрансферази (ALT и AST). Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST >3xULN (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и се препоръчва всеки месец да се проследяват ALT и AST. Ако пациентите развият продължително, необяснимо, клинично значимо повишаване на ALT и/или AST или ако повишаването на ALT и/или AST е придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с амбрисентан трябва да се преустанови.

При пациенти без клинични симптоми на чернодробно увреждане или жълтеница може да се обмисли повторно инициране на лечението с амбрисентан след възстановяване на функцията на чернодробните ензими. Препоръчва се консултация с хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

С приложението на ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА), включително амбрисентан, е свързано понижаване на концентрацията на хемоглобина и хематокрита. Повечето от тези понижени нива са установени по време на първите 4 седмици от лечението, като впоследствие нивото на хемоглобина като цяло се стабилизира. Средното понижаване от изходното ниво (в диапазон от 0,9 до 1,2 g/dl) на концентрацията на хемоглобина се запазва до 4 години от лечението с амбрисентан, при дългосрочно открито продължение на основните фаза III клинични проучвания. В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва започване на лечение с амбрисентан при пациенти с клинично значима анемия. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се проследяват нивата на хемоглобина и/или хематокрита, например на 1-вия месец, 3-ия месец и периодично след това в съответствие с клиничната практика. Ако се установи клинично значимо понижаване на хемоглобина или хематокрита и са изключени други причини, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Честотата на анемия се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (15% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на анемия, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 7% и 11%).

Задържане на течности

При прилагане на ендотелин-рецепторни антагонисти, включително амбрисентан, е наблюдаван периферен оток. В клинични проучвания с амбрисентан повечето случаи на периферен оток са леки до умерени по тежест, макар че може да се проявят с по-висока честота и тежест при пациенти ≥ 65 години. В краткосрочни клинични проучвания по-често се съобщава за периферен оток при прилагане на 10 mg амбрисентан (вж. точка 4.8).

Получени са постмаркетингови съобщения за задържане на течности, настъпващо седмици след започване на приема на амбрисентан, като в някои случаи състоянието е налагало лечение с диуретик или хоспитализация за овладяване на задържането на течности или на декомпенсираната сърдечна недостатъчност. Ако при пациентите е налице съществуващо натоваарване с течности, състоянието трябва да се лекува по клинично подходящ начин преди започване на лечение с амбрисентан.

Ако по време на лечение с амбрисентан се развие клинично значимо задържане на течности, със или без придружаващо повишаване на теглото, трябва да бъде направена допълнителна оценка, за да се определи причината, която може да бъде амбрисентан или подлежаща сърдечна недостатъчност, и възможната нужда от специфично лечение или прекъсване на терапията с амбрисентан. Честотата на периферен оток се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (45% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на периферен оток, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 38% и 28%). Появата на периферен оток е най-честа през първия месец от започване на лечението.

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с Volibris при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надежден метод за контрацепция. Ако има някакво съмнение за това, какъв съвет да бъде даден на пациентката по отношение на контрацепцията, трябва да се обмисли консултация с гинеколог. По време на лечение с амбрисентан се препоръчват ежемесечни тестове за бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Белодробна венооклузивна болест

Съобщавани са случаи на белодробен оток при вазодилатиращи лекарствени продукти като ERA, когато са прилагани при пациенти с белодробна венооклузивна болест. По тази причина, ако пациентите с БАХ развият остър белодробен оток по време на лечение с амбрисентан, трябва да се обмисли възможността за белодробна венооклузивна болест.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Пациенти, лекувани с амбрисентан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Volibris таблетки съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Volibris таблетки съдържа азобагрилото алура червен АС алуминиев лак (E129), който може да причини алергични реакции.

Volibris таблетки съдържа лецитин, получен от соя. Амбрисентан не трябва да се приема, ако пациентът е свръхчувствителен към соя (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В *in vitro* и *in vivo* неклинични проучвания, амбрисентан не инхибира и не индуцира фаза I или II лекарство-метаболизиращи ензими в клинично значими концентрации, което предполага нисък потенциал на повлияване на метаболизма на лекарствата по тези пътища от страна на амбрисентан.

Потенциалът на амбрисентан за индуциране активността на CYP3A4 е изследван при здрави доброволци и резултатите предполагат липса на индуктивен ефект на амбрисентан върху CYP3A4 изоензима.

Циклоспорин А

Едновременното прилагане на амбрисентан с циклоспорин А в стационарно състояние води до двукратно повишаване на експозицията на амбрисентан при здрави доброволци. Това може да се дължи на инхибиране на транспортерите и метаболитните ензими, участващи във фармакокинетиката на амбрисентан от циклоспорин А. По тази причина, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Многократното прилагане на амбрисентан няма ефект върху експозицията на циклоспорин А и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

Рифампицин

Едновременното прилагане на рифампицин (инхибитор на полипептида, транспортер на органични аниони [OATP], силен индуктор на CYP3A и 2C19, и индуктор на P-гр и уридиндифосфат глюкуронилтрансферазите [UGT]) е свързано с преходно (приблизително 2-кратно) повишаване на експозицията на амбрисентан след първоначалните дози при здрави доброволци. Въпреки това, до ден 8, приемът при стационарно състояние на рифампицин няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да се наблюдават при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 5.2).

Фосфодиестеразни инхибитори

Едновременното прилагане на амбрисентан с фосфодиестеразен инхибитор - силденафил или тадалафил (и двата субстрати на CYP3A4) при здрави доброволци не повлиява значимо фармакокинетиката на фосфодиестеразния инхибитор или на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Други таргетни лечения за БАХ

Ефикасността и безопасността на амбрисентан при едновременно прилагане с други лечения за БАХ (напр. простаноиди и разтворими гуанилатциклазни стимулатори) не са специално проучвани в контролирани клинични изпитвания при пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Не се очакват специфични лекарствени взаимодействия с разтворими гуанилатциклазни стимулатори или простаноиди въз основа на известните данни за биотрансформация (вж. точка 5.2). Въпреки това, при тези лекарствени продукти не са провеждани конкретни проучвания за лекарствени взаимодействия. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно прилагане.

Перорални контрацептиви

В клинично проучване при здрави доброволци прилагането на амбрисентан 10 mg веднъж дневно в стационарно състояние не повлиява значимо фармакокинетиката на единична доза етинилестрадиол и норетиндрон, компоненти на комбиниран перорален контрацептив (вж. точка 5.2). Основавайки се на това фармакокинетично проучване не се очаква амбрисентан да повлияе значимо експозицията на контрацептиви, съдържащи естроген или прогестоген.

Варфарин

В едно проучване при здрави доброволци амбрисентан не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние и антикоагулантната активност на варфарин (вж. точка 5.2). Също така варфарин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан. Освен

това, при пациенти амбрисентан няма общ ефект върху седмичната доза на антикоагуланти от типа на варфарин, протромбиновото време (PT) и международното нормализирано отношение (INR).

Кетоконазол

Прилагането на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) в стационарно състояние не предизвиква клинично значимо повишаване на експозицията на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Ефект на амбрисентан върху ксенобиотични транспортери

In vitro амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително P-гликопротеин (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), протеин 2, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), полипептиди, транспортиращи органични аниони (OATP1B1 и OATP1B3) и натриево-зависимият таурохолат ко-транспортен полипептид (NTCP).

Амбрисентан е субстрат за Pgp-медиирания ефлукс.

In vitro проучвания върху хепатоцити от плъх също показват, че амбрисентан не индуцира Pgp, BSEP или MRP2 протеинова експресия.

Прилагането на амбрисентан в стационарно състояние при здрави доброволци няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката при прилагане на еднократна доза дигоксин, който е субстрат за Pgp (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надеждна контрацепция. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се правят месечни тестове за бременност.

Бременност

Амбрисентан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Проучвания с животни показват, че амбрисентан е тератогенен. Няма опит при хора.

Жени, приемащи амбрисентан, трябва да бъдат предупредени за риска от увреждане на фетуса, а ако настъпи бременност, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амбрисентан преминава в кърмата. Не е проучвана екскрецията на амбрисентан в млякото при животни. По тази причина кърменето е противопоказано при пациенти, приемащи амбрисентан (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Развитието на тубулна атрофия на тестисите при животни от мъжки пол е свързано с продължително прилагане на ендотелин-рецепторни антагонисти, включително амбрисентан (вж. точка 5.3). Въпреки че при проучването ARIES-E, не са открити ясни доказателства за вреден ефект от дълготрайна експозиция на амбрисентан върху на броя на сперматозоидите, продължителното приложение на амбрисентан е свързано с промени в маркерите на сперматогенезата. Наблюдавано е понижаване на плазмената концентрация на инхибин-B и повишаване на плазмената концентрация на FSH. Ефектът върху фертилитета при мъже не е

установен, но не може да се изключи влошаване на сперматогенезата. В клинични проучвания продължителното прилагане на амбрисентан не се свързва с промяна в плазменият тестостерон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амбрисентан има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности (вж. точка 4.8), трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профилът на нежелани реакции на амбрисентан (като хипотония, замаяност, астения, умора). Преди шофиране или работа с машини пациентите трябва да са наясно за това как могат да бъдат повлияни от амбрисентан.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на амбрисентан е оценена като монотерапия и/или в комбинация в клинични проучвания при повече от 1 200 пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, установени от данни от 12-седмично плацебо контролирано клинично проучване, са включени по-долу според системно-органна класификация и честота. По-долу е включена също информация от дългосрочни неконтролирани с плацебо проучвания (ARIES-E и AMBITION (комбинация с тадалафил)). При дългосрочно лечение или при амбрисентан в комбинация с тадалафил не са установени нежелани реакции, които преди това не са били известни. При по-продължително наблюдение в неконтролирани проучвания (средна продължителност на наблюдение 79 седмици), профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван в краткосрочни проучвания. Представени са също и рутинни данни за лекарствената безопасност.

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан са периферен оток, задържане на течности и главоболие (включително болка в синусите, мигрена). При краткосрочни проучвания по-високата доза (10 mg) е свързана с по-висока честота на тези нежелани реакции, а периферният оток е по-тежък при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За доза-свързаните нежелани реакции категорията по честота отразява по-високата доза амбрисентан. Категориите по честота не отчитат други фактори, включително променлива продължителност на проучването, съществуващи болестни състояния и характеристиките на пациента на изходно ниво. Определените категории по честота на нежеланите реакции, основани на опит от клинични проучвания, може да не отразяват честотата на нежелани събития, настъпващи по време на нормална клинична практика. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Амбрисентан (ARIES-C и постмаркетингово)	Амбрисентан (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафил (AMBITION)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			
Анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит)	Чести ¹	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на имунната система</i>			
Реакции на свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести

(напр. ангиоедем, обрив, сърбеж)			
<i>Нарушения на нервната система</i>			
Главоболие (включително синусово главоболие, мигрена)	Много чести ²	Много чести	Много чести
Замаяност	Чести ³	Много чести	Много чести
<i>Нарушения на очите</i>			
Замъглено зрение, зрително увреждане	С неизвестна честота ⁴	Чести	Чести
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
Тинитус	Не се съобщава	Не се съобщава	Чести
Внезапна загуба на слух	Не се съобщава	Не се съобщава	Нечести
<i>Сърдечни нарушения</i>			
Сърдечна недостатъчност	Чести ⁵	Чести	Чести
Палпитации	Чести	Много чести	Много чести
<i>Съдови нарушения</i>			
Хипотония	Чести ³	Чести	Чести
Зачервяване	Чести	Чести	Много чести
Синкоп	Нечести ³	Чести	Чести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
Епистаксис	Чести ³	Чести	Чести
Диспнея	Чести ^{3,6}	Много чести	Много чести
Конгестия в горните части на дихателните пътища (напр. назална, синусна), синусит, назофарингит, ринит	Чести ⁷		
Назофарингит		Много чести	Много чести
Синусит, ринит		Чести	Чести
Назална конгестия		Много чести	Много чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
Гадене, повръщане, диария	Чести ³		
Гадене		Много чести	Много чести
Повръщане		Чести	Много чести
Диария		Много чести	Много чести
Коремна болка	Чести	Чести	Чести
Запек	Чести	Чести	Чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>			
Чернодробно увреждане	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава

(вж. точка 4.4)			
Автоимунен хепатит (вж. точка 4.4)	Нечести ^{3,8}	Не се съобщава	Не се съобщава
Повишаване на чернодробните трансминази	Чести ³	Не се съобщава	Не се съобщава
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
Обрив	Не се съобщава	Чести ⁹	Много чести ⁹
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			
Периферен оток, задържане на течности	Много чести	Много чести	Много чести
Болка в гърдите/дискомфорт	Чести	Чести	Много чести
Астения	Чести ³	Чести	Чести
Умора	Чести ³	Много чести	Много чести

¹ Вижте раздел „*Описание на избрани нежелани реакции*”.

² Честотата на главоболие е по-висока при 10 mg амбрисентан.

³ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност и честоти, базирани на опита от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁴ Данни, получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност.

⁵ Повечето от докладваните случаи на сърдечна недостатъчност са свързани със задържане на течности. Данните са получени от рутинно проследяване на лекарствената безопасност, честотите са на базата на статистическо моделиране на данни от плацебо-контролирано клинично изпитване.

⁶ Случаи на влошаване на диспнеята, с неясна етиология са съобщавани скоро след започване на лечението с амбрисентан.

⁷ Честотата на назална конгестия е дозозависима по време на лечение с амбрисентан.

⁸ Съобщавани са случаи на автоимунен хепатит, включително случаи на обостряне на автоимунен хепатит и чернодробно увреждане по време на лечение с амбрисентан.

⁹ Обривът включва еритематозен обрив, генерализиран обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Понижен хемоглобин

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.4). Честотата на понижаване на хемоглобина (анемия) е по-висока при приложение на амбрисентан 10 mg. По време на 12-седмични плацебо-контролирани фаза 3 клинични проучвания, средните концентрации на хемоглобина се понижават при пациентите в групите, приемащи амбрисентан, и са отчетени още на 4-та седмица (понижение с 0,83 g/dl); средни промени от изходното ниво се стабилизират през следващите 8 седмици. Общо 17 пациенти (6,5%) в групите на лечение с амбрисентан имат понижаване на хемоглобина $\geq 15\%$ от изходното ниво, което е под долната граница на нормата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При пациенти с БАХ няма опит от прилагане на амбрисентан в дневни дози, по-високи от 10 mg. При здрави доброволци, единични дози от 50 и 100 mg (5 до 10 пъти над максималната препоръчителна доза) са свързани с главоболие, зачервяване, замайване, гадене и назална конгестия.

Поради механизма на действие, предозирането с амбрисентан е възможно да доведе до хипотония (вж. точка 5.3). В случай на изразена хипотония, може да се наложи активна сърдечно-съдова реанимация. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, други антихипертензивни средства, АТС код: C02KX02

Механизъм на действие

Амбрисентан е перорално активен антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) от класа на пропановата киселина, селективен за рецептора на ендотелин А (ET_A). Ендотелинът играе съществена роля в патофизиологията на БАХ.

- Амбрисентан е мощен (K_i 0,016 nM) и високоселективен ET_A антагонист (приблизително 4 000 пъти по-селективен към ET_A, в сравнение с ET_B).
- Амбрисентан блокира рецепторния субтип ET_A, локализиран предимно върху клетките на гладката мускулатура на съдовете и върху сърдечните миоцити. Това предотвратява ендотелин-медираната активация на вторичните сигнални системи, която предизвиква вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки.
- Селективността на амбрисентан към ET_A рецептора в сравнение с ET_B рецептора се очаква да задържи образуването на вазодилаторите азотен оксид и простаглицин, което се медира от ET_B рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, плацебо контролирани, фаза 3 основни проучвания (ARIES-1 и 2). Проучването ARIES-1 включва 201 пациенти и сравнява амбрисентан 5 mg и 10 mg с плацебо. Проучването ARIES-2 включва 192 пациенти и сравнява амбрисентан 2,5 mg и 5 mg с плацебо. В двете проучвания амбрисентан е добавен към допълнителното/основното лечение на пациентите, което може да е включвало комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилатори (блокери на калциевите канали, ACE инхибитори). Включените пациенти са имали ИБАХ или БАХ, свързани със

заболяване на съединителната тъкан (БАХ-ЗСТ). Повечето от пациентите са имали симптоми от функционален клас по СЗО II (38,4%) или III (55,0%). Пациентите със съществуващо чернодробно заболяване (цироза или клинично значимо повишаване на аминотрансферазите), както и пациентите, приемащи друга таргетирана терапия за БАХ (напр. простаноиди), са изключени. В тези проучвания хемодинамичните параметри не са оценявани.

Първичната крайна точка, определена за проучванията фаза 3, е подобряване на капацитета при физическо натоварване, оценено чрез промяна в сравнение с изходното ниво за 6-минутно ходене пеша (6MWD) на 12-та седмица. И в двете проучвания лечението с амбрисентан показва значително подобрене в 6MWD при всяка доза амбрисентан.

Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица в сравнение с изходното ниво е съответно 30,6 m (95% CI: 2,9 до 58,3; $p=0,008$) и 59,4 m (95% CI: 29,6 до 89,3; $p<0,001$) в групата с прием на 5 mg в проучванията ARIES 1 и 2. Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица, при пациентите от групата, с прием на 10 mg в ARIES-1 е 51,4 m (95% CI: 26,6 до 76,2; $p<0,001$).

Проведен е предварително определен комбиниран анализ на проучванията фаза 3 (ARIES-C). Коригираното спрямо плацебо средно подобрене на 6MWD е 44,6 m (95% CI: 24,3 до 64,9; $p<0,001$) при дозата от 5 mg и 52,5 m (95% CI: 28,8 до 76,2; $p<0,001$) при дозата от 10 mg.

В ARIES-2 амбрисентан (комбинирана дозова група) значително отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p<0,001$), коефициентът на риск показва понижаване с 80% (95% CI: 47% до 92%). Критерият включва: смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация заради БАХ, предсърдна септостомия, добавяне на други терапевтични средства за БАХ и критерии за ранно изключване. В комбинираната дозова група е наблюдавано статистически значимо повишаване ($3,41 \pm 6,96$) в скалата за телесно функциониране на Здравното проучване SF-36 в сравнение с плацебо ($-0,20 \pm 8,14$; $p=0,005$). Лечението с амбрисентан води до статистически значимо подобрене на индекса за диспнея на Borg (BDI) на 12-та седмица (коригиран спрямо плацебо BDI -1,1 (95% CI: -1,8 до -0,4; $p=0,019$; комбинирана дозова група)).

Дългосрочни данни

Пациентите, включени в ARIES-1 и -2, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E ($n=383$). Комбинираната средна експозиция е приблизително 145 ± 80 седмици, а максималната експозиция е приблизително 295 седмици. Основните първични крайни точки на това проучване са честотата и тежестта на нежеланите реакции, свързани с дългосрочната експозиция на амбрисентан, включително и серумните LFTs. Данните от това проучване, свързани с безопасността, наблюдавани при дългосрочна експозиция на амбрисентан, като цяло са в съответствие, с тези, наблюдавани при 12-седмичните плацебо контролирани проучвания.

Наблюдаваната вероятност за преживяемост на индивиди, приемащи амбрисентан (група с комбинирано дозиране на амбрисентан) на 1-та, 2-та и 3-та година, е съответно 93%, 85%, 79%.

В открито проучване (AMB222) амбрисентан е изпитван при 36 пациенти, за да се оцени честотата на повишаване на серумните концентрации на аминотрансферазите при пациенти, които са преустановили лечението с друг ендотелин-рецепторен антагонист поради аминотрансферазни аномалии. По време на лечение в продължение средно на 53 седмици с амбрисентан, при нито един от включените пациенти няма потвърдени данни за серумна ALT $>3xULN$, налагащи окончателно преустановяване на лечението. През това време при петдесет процента от пациентите концентрацията на амбрисентан е повишена от 5 mg на 10 mg.

Кумулативната честота на абнормни нива на серумните аминотрансферази $>3xULN$ във всички проучвания фаза 2 и 3 (включително съответни открити продължения) е 17 от 483 пациенти при средна продължителност на експозицията 79,5 седмици. Това е честота 2,3 събития на 100

пациентогодини експозиция на амбрисентан. В дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E, през 2-та година, рискът от поява на повишени нива на серумните аминотрансферази $>3xULN$ при пациенти, лекувани с амбрисентан е 3,9%.

Друга клинична информация

В проучване фаза 2 (AMB220) се наблюдава подобрене на хемодинамичните показатели при пациенти с БАХ (n=29) след 12 седмици. Лечението с амбрисентан води до повишаване на средния сърдечен индекс, понижаване на средното налягане в белодробната артерия и понижаване на средното белодробносъдово съпротивление.

При лечение с амбрисентан е съобщено понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. В плацебо контролирани клинични изпитвания, с продължителност 12 седмици, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане от изходното ниво до края на лечението, е съответно 3 mm Hg и 4,2 mm Hg. В дългосрочно открито проучване ARIES-E, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, продължава до 4 години от лечението с амбрисентан.

По време на проучване за лекарствено взаимодействие при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан или силденафил и комбинацията е понасяна добре. Броят на пациентите, които са приемали едновременно амбрисентан и силденафил в ARIES-E и AMB222 е съответно 22 (5,7%) и 17 (47%). При тези пациенти не са установени допълнителни проблеми по отношение на безопасността.

Клинична ефикасност в комбинация с тадалафил

Проведено е многоцентрово, двойносляпо, с активна контрола, насочвано от събития, фаза 3 проучване по отношение на изхода (AMB112565/AMBITION), за оценяване на ефикасността на начална комбинация на амбрисентан с тадалафил спрямо монотерапия с амбрисентан или тадалафил, при нелекувани преди това 500 пациенти с БАХ, рандомизирани съответно 2:1:1. Нито един от пациентите не е получавал самостоятелно плацебо. Първичният анализ е групата на комбинирана терапия спрямо сборни групи на монотерапия. Направени са също и подкрепящи сравнения на групата на комбинирана терапия спрямо групите на индивидуална монотерапия. Пациенти с тежка анемия, задържане на течности или редки заболявания на ретината са изключени съобразно критериите на изследователите. Пациенти със стойности на ALT и AST $>2xULN$ на изходно ниво са също изключени.

На изходно ниво 96% от пациентите не са лекувани преди това с никакво специфично за БАХ лечение, а средното време от поставяне на диагнозата до включване в проучването е 22 дни. Пациентите са започнали с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил и са титрирани до 40 mg тадалафил на 4-та седмица и до 10 mg амбрисентан на 8-ма седмица, освен ако не е имало проблеми с поносимостта. Продължителността на средното двойносляпо лечение при комбинираната терапия е по-голяма от 1,5 години.

Първичната крайна точка е времето до първа поява на събитие на клиничен неуспех, определено като:

- смърт или
- хоспитализация поради влошаване на БАХ,
- прогресия на заболяването,
- незадоволителен дългосрочен клиничен отговор.

Средната възраст на всички пациенти е 54 години (SD 15; диапазон 18-75 години). На изходно ниво пациентите са с ФК II (31%) и ФК III (69%) по СЗО. Най-честата етиология в проучваната популация са идиопатична или наследствена БАХ (56%), следвани от БАХ, дължаща се заболявания на съединителната тъкан (37%), БАХ, свързана с лекарства и токсини (3%),

коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (2%) и HIV (2%). Пациенти с ФК II и III по СЗО имат средно 6MWD 353 метра на изходно ниво.

Крайни точки за изход

Лечението с комбинирана терапия води до 50% намаление на риска (коефициент на риск [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 до 0,724; p=0,0002) за съставната крайна точка за клиничен неуспех до последната визита за оценка в сравнение със сборната група на монотерапия [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и е постоянен, и се дължи на 63% намаление на хоспитализациите при комбинираната терапия. Ефикасността на комбинираната терапия върху първичната крайна точка е в съответствие със сравнението с индивидуалната монотерапия и в подгрупите по възраст, етнически произход, географски регион, етиология (ИБАХ/наследствена БАХ и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан). Ефектът за пациентите с ФК II и ФК III е значителен.

Фигура 1



Брой в риск:	253	229	186	145	106	71	36	4
Комбинирана терапия:	253	229	186	145	106	71	36	4
Монотерапия (Сборни данни):	247	209	155	108	77	49	25	5

Таблица 1

	Амбрисентан + Тадалафил (N=253)	Монотерапия Сборни данни (N=247)	Монотерапия с амбрисентан (N=126)	Монотерапия с тадалафил (N=121)
Време до първо събитие на клиничен неуспех (Потвърдено)				
Клиничен неуспех, n (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Коефициент на риск (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log-rank test)		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент като първо събитие на клиничен неуспех (Потвърден)				
Смърт (по всякакви причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Хоспитализация поради влошаване на БАХ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)

Прогресия на заболяването	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Незадоволителен дългосрочен клиничен отговор	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Време до първа хоспитализация поради влошаване на БАХ (Потвърдено)				
Първа хоспитализация, n (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Коефициент на риск (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Р-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)		0,0002	<0,0001	0,0124

Вторични крайни точки

Изследваните вторични крайни точки са:

Таблица 2

Вторични крайни точки (промяна от изходно ниво до 24-та седмица)	Амбрисентан + Тадалафил	Монотерапия сборни данни	Разлика и Доверителен интервал	р стойност
N-терминален прохормон/фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) (% намаление)	-67,2	-50,4	% разлика -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% участници, постигнали задоволителен клиничен отговор на 24-та седмица	39	29	Съотношение на шансовете 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (метра, средна промяна)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Идиопатична Белодробна Фиброза (ИБФ)

Проведено е проучване, включващо 492 пациенти (амбрисентан N=329, плацебо N=163) с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), 11% от които са били с вторична белодробна хипертония (група 3 по СЗО), което е прекратено предсрочно, след като е установено, че първичната крайна точка за ефикасност (проучване ARTEMIS-IPF) не може да бъде достигната. Наблюдавани са деветдесет случая (27%) на прогресия на ИБФ (включително хоспитализация поради респираторни проблеми) или смъртни случаи в групата на амбрисентан, в сравнение с 28 случая (17%) в групата на плацебо. По тази причина амбрисентан е противопоказан при пациенти с ИБФ, със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойстваАбсорбция

Амбрисентан се абсорбира бързо при хора. След перорално приложение максималните плазмени концентрации (C_{max}) на амбрисентан обикновено се достигат за около 1,5 часа след прилагане на дозата както на гладно, така и след хранене. C_{max} и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално на дозата по време на прилагане на доза в терапевтичните граници. Стационарното състояние обикновено се достига след 4-дневно многократно прилагане.

Проучване за ефекта на храната, включващо приложение на амбрисентан при здрави доброволци на гладно и след прием на храна с високо съдържание на мазнини, показва, че C_{max} намалява с 12%, докато AUC остава непроменена. Това намаляване на пиковата концентрация не е клинично значимо и по тази причина амбрисентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Амбрисентан се свързва в много голяма степен с плазмените протеини. Свързването на амбрисентан с плазмените протеини *in vitro* е средно 98,8% и не зависи от концентрация в границите 0,2 - 20 mcg/ml. Амбрисентан се свързва предимно с албумина (96,5%) и в по-малка степен с алфа₁-киселия гликопротеин.

Разпределението на амбрисентан в еритроцитите е ниско със средно съотношение кръв:плазма 0,57 и 0,61 при индивиди съответно от мъжки и женски пол.

Биотрансформация

Амбрисентан е несулфонамиден ендотелин-рецепторен антагонист (от класа на пропановата киселина).

Амбрисентан се глюкуронира посредством няколко UGT изоензима (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S), при което се образува амбрисентан глюкуронид (13%). Амбрисентан претърпява също и оксидативен метаболизъм основно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5 и CYP2C19, при което се образува 4-хидроксиметил амбрисентан (21%), който впоследствие се глюкуронира до 4-хидроксиметил амбрисентан глюкуронид (5%). Афинитетът за свързване на 4-хидроксиметил амбрисентан към човешкия ендотелинов рецептор е 65 пъти по-нисък от този на амбрисентан. По тази причина в концентрации, отчетени в плазмата (около 4% свързани с изходния амбрисентан), не се очаква 4-хидроксиметил амбрисентан да допринесе за фармакологичната активност на амбрисентан.

In vitro данни показват, че амбрисентан 300 μ M води до по-малко от 50% инхибиране на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%), или на цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и NTCP. Освен това, амбрисентан не индуцира MRP2, Pgp или BSEP протеиновата експресия в хепатоцити на плъх. Взети заедно, *in vitro* данните предполагат, че амбрисентан в клинично значими концентрации (плазмена C_{max} до 3,2 μ M), не се очаква да има ефект върху UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 или върху транспорта чрез BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, или NTCP.

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза варфарин (25 mg), измерени чрез протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR), са проучени при 20 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин. Също така, едновременното прилагане с варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектът на 7-дневно прилагане на силденафил (20 mg три пъти дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан и ефектите на 7-дневно прилагане на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза силденафил са проучени при 19 здрави доброволци. Няма други промени във фармакокинетичните параметри на силденафил, N-дезметил-силденафил и амбрисентан, освен 13% увеличение на C_{max} на силденафил след едновременно прилагане с амбрисентан. Това слабо повишаване на C_{max} на силденафил не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.5).

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза тадалафил и ефектите на тадалафил в стационарно състояние (40 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан са проучени при 23 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на тадалафил. Също така, едновременното прилагане с тадалафил не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на кетоконазол (400 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза 10 mg амбрисентан са проучени при 16 здрави доброволци. Експозицията на амбрисентан, оценена чрез $AUC_{(0-inf)}$ и C_{max} се повишава с 35% и съответно с 20%. Малко вероятно е тази промяна в експозицията да има някаква клинична значимост и затова амбрисентан може да се прилага едновременно с кетоконазол.

При здрави доброволци са проучени ефектите при многократно прилагане на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (5 mg веднъж дневно), както и ефектите при многократно прилагане на амбрисентан (5 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на циклоспорин А (100 – 150 mg два пъти дневно). При многократно прилагане на циклоспорин А, C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан се повишават (съответно 48% и 121%). Въз основа на тези промени, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Въпреки това, многократното прилагане на амбрисентан няма клинично значим ефект върху експозицията на циклоспорин А, и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

При здрави доброволци са проучени ефектите при интензивно и многократно прилагане на рифампицин (600 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (10 mg веднъж дневно). След първоначалните дози рифампицин се наблюдава преходно повишаване на $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан (121% и 116%, съответно след първата и втората доза рифампицин), вероятно дължащо се на рифампицин-медираното ОАТР инхибиране. Въпреки това няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан до ден 8, след прилагане на многократни дози рифампицин. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на амбрисентан (10 mg) върху фармакокинетиката на еднократна доза дигоксин са проучени при 15 здрави доброволци. Многократното прилагане на амбрисентан води до слабо увеличаване на AUC_{0-last} и на най-ниската концентрация на дигоксин и до повишаване на C_{max} на дигоксин с 29%. Наблюдаваното увеличаване на експозицията на дигоксин в присъствието на многократни дози амбрисентан не се счита за клинично значимо и не се изисква коригиране на дозата на дигоксин (вж. точка 4.5).

Ефектите на 12 дневно дозиране на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол (35 μ g) и норетиндрон (1 mg) са проучени при здрави доброволци от женски пол. C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ се понижават слабо при етинилестрадиол (8% и съответно 4%) и се повишават слабо при норетиндрон (13% и съответно 14%). Тези промени в експозицията на етинилестрадиол или норетиндрон са малки и е малко вероятно да бъдат клинично значими (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Амбрисентан и неговите метаболити се елиминират предимно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. След перорално прилагане около 22% от приетата доза се възстановява в урината, като 3,3% е непроменен амбрисентан. Плазменият елиминационен полуживот при хора варира от 13,6 до 16,5 часа.

Специални популации

Основавайки се на резултатите от популяционен фармакокинетичен анализ при здрави доброволци и пациенти с БАХ фармакокинетиката на амбрисентан не се повлиява значително от пола или възрастта (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Амбрисентан не претърпява значителен бъбречен метаболизъм или бъбречен клирънс (екскреция). В популяционен фармакокинетичен анализ е установено, че креатининовият клирънс е статистически значима коварианта, като оказва влияние върху клирънса след перорално приложение на амбрисентан. Степента на намаляване на клирънса след перорално приложение е умерена (20-40%) при пациенти с умерено бъбречно увреждане и затова е малко вероятно да има някакво клинично значение. Все пак, трябва да се обръща повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране с жлъчката и затова може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. В популяционен фармакокинетичен анализ клирънсът след перорално приложение намалява в зависимост от нарастващите нива на билирубина. Все пак степента на ефекта на билирубина е умерена (в сравнение с типичен пациент с билирубин 0,6 mg/dl, пациент с повишен билирубин 4,5 mg/dl би имал приблизително 30% по-нисък клирънс след перорално приложение на амбрисентан). Фармакокинетиката на амбрисентан при пациенти с чернодробно увреждане (със или без цироза) не е проучена. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази ($>3 \times ULN$) (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради първичния фармакологичен ефект на класа лекарства, висока еднократна доза амбрисентан (напр. свръхдоза) може да понижи артериалното налягане и притежава потенциал да предизвика хипотония и симптоми, свързани с вазодилатация.

Амбрисентан не притежава доказана инхибиторна активност върху транспорта на жлъчните киселини или изразена хепатотоксичност.

След продължително прилагане на амбрисентан при гризачи при експозиции под терапевтичните нива при хора се наблюдават възпаление и промени в епитела на назалната кухина. След продължително прилагане на високи дози амбрисентан при кучета, при експозиции над 20 пъти по-високи от наблюдаваните при пациентите, се наблюдава слаб възпалителен отговор.

В назалната кухина на плъхове, третирани с амбрисентан при нива на експозиция 3-пъти по-високи от клиничната AUC, е наблюдавана хиперплазия на назалните кости на етмоидната спирална кост. Хиперплазия на назалните кости не се наблюдава при прилагане на амбрисентан при мишки и кучета. При плъхове хиперплазията на назалната спирална кост е познат отговор при назално възпаление - на базата на опита с други химични съединения.

Амбрисентан е кластогенен при изпитвания *in vitro* във високи концентрации върху клетки на бозайници. Няма доказателства за мутагенни или генотоксични ефекти на амбрисентан при бактерии или в две *in vivo* проучвания при гризачи.

В двегодишни проучвания при плъхове и мишки с перорално приложение на амбрисентан липсват данни за карциногенен потенциал. При мъжки плъхове, само при най-високите дози е наблюдавано слабо повишаване на честотата на доброкачествения тумор фиброаденом на млечната жлеза. Системната експозиция на амбрисентан при мъжките плъхове при тези дози (въз основа на AUC в стационарно състояние) е 6 пъти постигнатата при 10 mg/дневно клинична доза.

В проучвания за токсичност и фертилитет с перорална многократна доза при мъжки плъхове и мишки се наблюдава тубулна атрофия на тестисите, която понякога се свързва с аспермия, без граница за безопасност. Промените в тестисите не са напълно обратими по време на оценените периоди без прием. Не са наблюдавани обаче промени в тестисите в проучвания с продължителност до 39 седмици при кучета, при експозиция, превишаваща 35 пъти наблюдаваната при хора – на базата на AUC. При мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти на амбрисентан върху подвижността на сперматозоидите при всички тестови дози (до 300 mg/kg/ден). Слабо понижаване (<10%) на процента на морфологично нормалните сперматозоиди е наблюдавано при доза от 300 mg/kg/ден, но не и при доза 100 mg/kg/ден (>9-пъти клиничната експозиция при 10 mg/ден). Ефектът на амбрисентан върху фертилитета при мъже не е установен.

Амбрисентан е тератогенен при плъхове и зайци. При всички изпитвани дози са наблюдавани аномалии на долната челюст, езика и/или небцето. Освен това в проучването при плъхове е наблюдавана повишена честота на дефекти на междукамерната преграда, дефекти на магистрални кръвоносни съдове, аномалии на щитовидната жлеза и тимуса, осификация на базалната част на сфеноидната кост, и появата на умбиликална артерия, разположена от лявата страна на пикочния мехур, вместо от дясната страна. Тератогенността е предполагаем ефект на класа на ендотелин-рецепторните антагонисти.

Прилагането на амбрисентан при женски плъхове в късна бременност и в периода на лактация, при експозиция 3 пъти над AUC при максималните препоръчвани дози за хора, води до нежелани събития в поведението на майката, намалена преживяемост на малките и увреждане на репродуктивната способност на потомството (при аутопсия се наблюдават малки тестиси).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (частично хидролизиран)

Талк (E553b)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Лецитин (соя) (E322)

Алура червен АС алуминиев лак (E129)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Опаковки с едnodозови блистери, съдържащи 10 x 1 или 30 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2008

Дата на последно подновяване: 24 април 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>