

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ambrisentan Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Ambrisentan Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ambrisentan Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg ambrisentan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder ca. 37,50 mg laktose (som monohydrat), ca. 0,14 mg lecitin (soya) (E322) og ca. 0,08 mg allurarød AC (E129).

Ambrisentan Accord 10 mg film-coated tablets

Hver tablett inneholder 10 mg ambrisentan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder ca. 37,50 mg laktose (som monohydrat), ca. 0,14 mg lecitin (soya) (E322) og ca. 0,19 mg allurarød AC (E129).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ambrisentan Accord 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyserosa, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med "5" gravert på den ene siden og med dimensjoner på ca. 7,0 mm.

Ambrisentan Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Dyp rosa, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett med "10" gravert på den ene siden og med dimensjoner på ca. 9,9 mm x 5,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ambrisentan er indisert til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i WHO-funksjonsklasse (FC) II til III, inkludert bruk i kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Effekt er vist ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med bindevevssykdom.

Ambrisentan er indisert til behandling av PAH hos ungdom og barn (i alderen 8 år til under 18 år) i WHO-funksjonsklasse (FC) II til III, inkludert bruk i kombinasjonsbehandling. Effekt er vist ved IPAH, familiær, korrigert medfødt og ved PAH assosiert med bindevevssykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Voksne

Ambrisentan monoterapi

Ambrisentan skal tas oralt med en startdose på 5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg daglig, avhengig av klinisk respons og toleranse.

Ambrisentan i kombinasjon med tadalafil

Når brukt i kombinasjon med tadalafil bør ambrisentan titreres til 10 mg én gang daglig.

I AMBITION-studien fikk pasientene 5 mg ambrisentan daglig de første 8 ukene. Deretter ble de titrert opp til 10 mg, avhengig av toleranse (se pkt. 5.1). Når brukt sammen med tadalafil ble pasientene startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Avhengig av toleranse ble dosen av tadalafil økt til 40 mg etter 4 uker, og dosen av ambrisentan ble økt til 10 mg etter 8 uker. Dette ble gjennomført for mer enn 90 % av pasientene. Dosene kunne også reduseres avhengig av toleranse.

Begrenset mengde data antyder at brå seponering av ambrisentan ikke er assosiert med "rebound" forverring av PAH.

Ambrisentan i kombinasjon med ciklosporin A

Dosen av ambrisentan bør begrenses til 5 mg én gang daglig hos voksne dersom ciklosporin A administreres samtidig, og pasienten bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pediatrike pasienter i alderen 8 år til under 18 år

Ambrisentan monoterapi eller i kombinasjon med andre PAH-behandlinger

Ambrisentan skal tas oralt basert på doseregimet beskrevet under:

Kroppsvekt (kg)	Initialdose én gang daglig (mg)	Påfølgende dosetitrering én gang daglig (mg) ^a
≥ 50	5	10
≥ 35 to < 50	5	7,5
≥ 20 to < 35	2,5	5

a = avhengig av klinisk respons og toleranse (se pkt. 5.1)

Ambrisentan i kombinasjon med ciklosporin A

Dosen av ambrisentan bør begrenses til 5 mg én gang daglig hos pediatrike pasienter som veier ≥ 50 kg, eller til 2,5 mg* én gang daglig for pasienter som veier ≥ 20 kg til < 50 kg dersom ciklosporin A administreres samtidig. Pasienten bør monitoreres nøye (se pkt. 4.5 og 5.2).

* For doser som krever 2,5 mg eller 7,5 mg styrke bør et annet produkt på markedet benyttes.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det er begrenset erfaring med bruk av ambrisentan hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min). Behandling skal initieres med forsiktighet i denne populasjonen. Særlig hensyn skal tas dersom dosen økes til 10 mg ambrisentan.

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan har ikke vært undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Ambrisentan metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminering i galle. Nedsatt leverfunksjon kan derfor forventes å øke eksponering (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Ambrisentan må derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk

signifikant økte leveraminotransferaser (større enn 3 ganger den øvre normalgrensen (Upper Limit of Normal) ($>3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ambrisentan hos barn under 8 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 5.3 angående data tilgjengelig på unge dyr).

Administrasjonsmåte

Ambrisentan er til oral bruk. Tabletten bør svelges hel og kan tas med eller uten mat. Tabletten bør ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amming (se pkt. 4.6).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).

Utgangsverdier av leveraminotransferaser (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) $>3 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ambrisentan har ikke blitt undersøkt hos et tilstrekkelig antall pasienter til å klarlegge nytte/risikobalansen ved WHO funksjonsklasse I PAH.

Effekt av ambrisentan som monoterapi er ikke fastslått hos pasienter med WHO funksjonsklasse IV PAH. Anbefalt behandling ved den alvorligste fasen av sykdommen (f.eks. epoprostenol) bør vurderes hvis den kliniske tilstanden forverres.

Leverfunksjon

Unormal leverfunksjon har vært assosiert med PAH. Kasuistikker i overensstemmelse med autoimmun hepatitt, inkludert mulig forverring av underliggende autoimmun hepatitt, leverskade og økning av leverenzymmer potensielt relatert til behandling har vært observert med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Leveraminotransferaser (ALAT og ASAT) bør derfor evalueres før behandlingsstart av ambrisentan. Behandling bør ikke startes hos pasienter med utgangsverdier av ALAT og/eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$ (se pkt. 4.3).

Pasienter bør overvåkes for tegn til leverskade og månedlig monitorering av ALAT og ASAT er anbefalt. Behandling med ambrisentan bør avsluttes hvis pasienter utvikler vedvarende, uforklarlig, klinisk signifikant økning i ALAT og/eller ASAT, eller hvis økning i ALAT og/eller ASAT medfølges av tegn eller symptomer på leverskade (f.eks. gulsott).

Hos pasienter uten kliniske symptomer på leverskade eller gulsott kan reintroduksjon av ambrisentan overveies etter tilbakegang av økning i leverenzymmer. Råd fra spesialist i leversykdommer er anbefalt.

Hemoglobinkonsentrasjon

Reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit har blitt assosiert med endotelinreseptorantagonister (ERAer), inkludert ambrisentan. De fleste av disse reduksjonene ble påvist i løpet av de 4 første behandlingsukene. Deretter ble hemoglobinnivået vanligvis stabilisert. Gjennomsnittlig nedgang fra baseline (fra 0,9 til 1,2 g/dL) i hemoglobinkonsentrasjoner vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i en åpen langtids forlengelsesstudie av de pivotale fase-3 studiene. Det har etter markedsføring vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling med ambrisentan er ikke anbefalt hos pasienter med klinisk signifikant anemi. Det anbefales at hemoglobin- og/eller hematokritnivåer kontrolleres ved behandling med ambrisentan, eksempelvis etter første behandlingsmåned, tredje behandlingsmåned og deretter periodisk i tråd med klinisk praksis. Hvis en klinisk signifikant reduksjon i hemoglobin eller hematokrit observeres, og andre årsaker har blitt ekskludert, bør dosereduksjon eller seponering vurderes.

Forekomsten av anemi var økt når ambrisentan ble gitt i kombinasjon med tadalafil (15 %), sammenlignet med forekomsten av anemi når ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 7 % og 11 %).

Væskeretensjon

Perifert ødem har blitt observert med ERAer inkludert ambrisentan. I kliniske studier med ambrisentan var de fleste tilfeller av perifert ødem av mild til moderat alvorlighet, men kan forekomme oftere og mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år. Perifert ødem ble rapportert hyppigere med 10 mg ambrisentan i kortvarige kliniske studier (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring er det mottatt rapporter om væskeretensjon som forekom innen uker etter oppstart av ambrisentan. I noen tilfeller har intervensjon med et diuretikum eller sykehusinnleggelse for antiødembehandling eller ikke-kompensatorisk hjertesvikt vært nødvendig. Hvis pasienten har preeksisterende væskeretensjon, bør dette behandles før behandling med ambrisentan initieres.

Hvis klinisk signifikant væskeretensjon utvikles under behandling med ambrisentan, med eller uten assosiert vektøkning, bør videre utredning foretas for å fastslå årsaken, som ambrisentan eller underliggende hjertesvikt, samt eventuelt behov for bestemt behandling eller seponering av ambrisentanbehandling. Forekomsten av perifert ødem var økt når ambrisentan ble gitt samtidig med tadalafil (45 %), sammenlignet med forekomsten av perifert ødem når ambrisentan eller tadalafil ble gitt som monoterapi (henholdsvis 38 % og 28 %). Forekomsten av perifert ødem var høyest den første måneden etter behandlingsstart.

Fertile kvinner

Behandling med ambrisentan må ikke initieres hos fertile kvinner med mindre resultat av graviditetstest før behandling er negativ og sikker prevensjon brukes. Konsultasjon med en gynekolog bør vurderes ved tvil om hvilke råd som skal gis den enkelte pasient vedrørende prevensjon. Ved behandling med ambrisentan anbefales månedlige graviditetstester (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal venookklusiv sykdom

Tilfeller av pulmonalt ødem er rapportert med vasodilaterende legemidler, slik som ERAer, ved samtidig bruk hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom. På grunnlag av dette bør sannsynligheten for pulmonal venookklusiv sykdom vurderes dersom pasienter med PAH utvikler akutt pulmonalt ødem ved ambrisentanbehandling.

Samtidig bruk med andre legemidler

Pasienter som behandles med ambrisentan bør følges nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjelpestoffer

Ambrisentan Accord tabletter inneholder laktose (som monohydrat):

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-glukosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Ambrisentan Accord tabletter inneholder lecitin utvunnet fra soya:

Dersom en pasient er overfølsom overfor soya må ikke ambrisentan brukes (se pkt. 4.3).

Ambrisentan Accord tablets inneholder azo-fargestoffet allurarød AC (E129):

Dette hjelpestoffet kan gi allergiske reaksjoner.

Ambrisentan Accord tabletter inneholder natrium (krysskarmellosenatrium):

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ambrisentan verken hemmer eller induserer fase I eller II metaboliserende enzymer ved klinisk relevante konsentrasjoner i ikke-kliniske *in vitro* og *in vivo* studier. Dette tyder på lite potensial for ambrisentan å endre profilen av legemidler som metaboliseres slik.

Potensiell CYP3A4-induksjon av ambrisentan ble undersøkt hos friske frivillige, med resultater som tyder på ingen CYP3A4-induksjon av ambrisentan på CYP3A4-isoenzymet.

Ciklosporin A

"Steady-state" ved samtidig bruk av ambrisentan og ciklosporin A resulterte i en 2 ganger økt eksponering for ambrisentan hos friske frivillige. Dette kan være på grunn av at ciklosporin A inhiberer transportører og metabolske enzymer involvert i farmakokinetikken av ambrisentan. Dosen av ambrisentan, når den gis samtidig med ciklosporin A, bør derfor begrenses til 5 mg én gang daglig hos voksne og pediatriske pasienter som veier ≥ 50 kg. Hos pediatriske pasienter som veier ≥ 20 kg til < 50 kg bør dosen begrenses til 2,5 mg én gang daglig (se pkt. 4.2). Multiple doser ambrisentan hadde ingen effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Rifampicin

Samtidig behandling med rifampicin (en hemmer av organisk anion eksport pumpe (OATP), en sterk induser av CYP3A og 2C19 og en induser av P-gp og uridin-difosfat-glukosyltransferaser (UGTer)) ble assosiert med en forbigående økning (omtrent 2 ganger) av eksponering for ambrisentan etter de første dosene hos friske frivillige. På dag 8 viste imidlertid steady-state administrering av rifampicin ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering. Pasienter som behandles med ambrisentan skal følges nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehemmere

Samtidig bruk av ambrisentan og en fosfodiesterasehemmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge er CYP3A4-substrater), hos friske frivillige hadde ingen betydelig innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan eller fosfodiesterasehemmerne (se pkt. 5.2).

Annen målrettet PAH-behandling

Effekt og sikkerhet av ambrisentan ved samtidig bruk av annen PAH-behandling (f.eks. prostanoider og stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase) har ikke spesifikt vært undersøkt i kontrollerte kliniske studier hos PAH-pasienter (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke interaksjoner mellom ambrisentan og stimulatorer av oppløselig guanylatsyklase eller prostanoider er forventet basert på kjente biotransformasjonsdata (se pkt. 5.2). Det er imidlertid ikke utført spesifikke interaksjonsstudier med disse legemidlene. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig bruk.

Orale prevensjonsmidler

I en klinisk studie med friske frivillige hadde ikke "steady-state"-dosering med ambrisentan 10 mg én gang daglig signifikant innvirkning på enkeltdose-farmakokinetikken til etinyløstradiol- og noretindronkomponenter i prevensjonsmidler av kombinasjonstypen (se pkt. 5.2). Basert på denne farmakokinetikkstudien vil det ikke forventes at ambrisentan signifikant påvirker eksponeringen for østrogen- eller progestogenbaserte prevensjonsmidler.

Warfarin

Ambrisentan hadde ingen effekter på "steady-state" farmakokinetikk og antikoagulerende virkning av warfarin i en studie med friske frivillige (se pkt. 5.2). Warfarin hadde heller ingen signifikante effekter på farmakokinetikken av ambrisentan. I tillegg hadde ambrisentan ingen samlet effekt på ukentlig warfarin antikoagulerende dose, protrombintid (PT) og international normalized ratio (INR).

Ketokonazol

"Steady-state"-administrasjon av ketokonazol (sterk hemmer av CYP3A4) resulterte ikke i klinisk signifikant økning i eksponering for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Effekt av ambrisentan på xenobiotiske transportører

In vitro har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert P-glykoprotein (Pgp), brystkreftresistensprotein (BCRP), multi-drug resistensrelatert protein 2 (MRP2), gallesalt eksportpumpe (BSEP), organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumavhengige taurokolat kotransporterende polypeptidet (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for Pgp-mediert effluks.

In vitro studier i hepatocytter fra rotter viste også at ambrisentan ikke induserte uttrykkelse av Pgp-, BSEP- eller MRP2-proteiner.

"Steady-state"-administrasjon av ambrisentan hos friske frivillige hadde ingen klinisk relevante effekter på enkelt-dose farmakokinetikken til digoksin, et substrat for Pgp (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med ambrisentan skal ikke initieres hos fertile kvinner med mindre resultat av en graviditetstest før behandling er negativ og det benyttes sikker prevensjon. Månedlige graviditetstester anbefales under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist at ambrisentan er teratogent. Det er ingen tilgjengelige data på bruk hos mennesker.

Kvinner som bruker ambrisentan må informeres om risikoen for fosterskade. Annen behandling skal initieres hvis graviditet forekommer (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om ambrisentan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av ambrisentan i melk har ikke blitt studert i dyr. Amming er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker ambrisentan (se pkt. 4.3).

Mannlig fertilitet

Utvikling av testikulær tubulær atrofi hos hann-dyr har blitt satt i sammenheng med kronisk bruk av ERAer, inkludert ambrisentan (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble funnet tydelig evidens for skadelige effekter på antallet spermier ved langtidsbruk av ambrisentan i ARIES-E-studien, var kronisk bruk av ambrisentan assosiert med endringer i spermatogenesemarkører. Det ble observert en reduksjon i plasma inhibin-B-konsentrasjon og en økning i plasma FSH-konsentrasjon. Effekten på human mannlig fertilitet er ikke kjent, men en forringelse av spermatogenesen kan ikke utelukkes. Kronisk bruk av ambrisentan var ikke assosiert med endring av plasmatestosteron i kliniske studier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ambrisentan har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofil til ambrisentan (som hypotensjon, svimmelhet, asteni, fatigue) må tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive ferdigheter (se pkt. 4.8). Pasienter må være oppmerksomme på hvordan de kan påvirkes av ambrisentan før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Perifert ødem (37 %) og hodepine (28 %) var de vanligste bivirkningene som ble observert ved behandling med ambrisentan. Den høyeste dosen (10 mg) var assosiert med en høyere forekomst av disse bivirkningene, og perifert ødem viste en tendens til å være mer alvorlig hos pasienter ≥ 65 år i kortvarige kliniske studier (se pkt 4.4).

Alvorlige bivirkninger assosiert med bruk av ambrisentan inkluderer anemi (reduert hemoglobin, reduert hematokrit) og levertoksisitet.

Reduksjoner i hemoglobinkonsentrasjoner og hematokrit (10 %) har vært assosiert med ERA-er inkludert ambrisentan. De fleste av disse reduksjonene ble oppdaget i løpet av de 4 første ukene av behandling og hemoglobinen stabiliserte seg generelt deretter (se pkt. 4.4).

Økte leverenzymmer (2 %), leverskade og autoimmun hepatitt (inkludert forverring av underliggende sykdom) har vært observert med ambrisentan (se pkt. 4.4 og 5.1).

Bivirkningstabell

Frekvens er definert som: Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjelden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjelden ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). For doserelaterte bivirkninger reflekterer frekvenskategorien høyeste dose av ambrisentan. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkning(er)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlig	Anemi (reduert hemoglobin, reduert hematokrit) ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlig	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem, utslett, kløe)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlig	Hodepine (inkludert sinushodepine, migrene) ² , svimmelhet

Øyesykdommer	Vanlig	Uskarpt syn, svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlig	Tinnitus ³
	Mindre vanlig	Plutselig hørselstap ³
Hjertesykdommer	Svært vanlig	Palpitasjoner
	Vanlig	Hjertesvikt ⁴
Karsykdommer	Svært vanlig	Flushing ⁵
	Vanlig	Hypotensjon, synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlig	Dyspné ⁶ , øvre luftveistetthet (f.eks. nasal, sinus) ⁷ , nasofaryngitt ⁷
	Vanlig	Epistaksis, rhinitt ⁷ , sinusitt ⁷
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlig	Kvalme, diaré, oppkast ⁵
	Vanlig	Abdominale smerter, obstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlig	Økt nivå av levertransaminaser
	Mindre vanlig	Leverskade (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlig	Utslett ⁸
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlig	Perifert ødem, væskeretensjon, bryst smerter/ubehag ⁵ , fatigue
	Vanlig	Asteni

¹ Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger".

² Hyppigheten av hodepine synes større med 10 mg ambrisentan.

³ Tilfeller ble kun observert i en placebo-kontrollert klinisk studie av ambrisentan i kombinasjon med tadalafil

⁴ Flesteparten av de rapporterte tilfellene av hjertesvikt var assosiert med væskeretensjon.

⁵ Hyppigheten ble observert i en placebo-kontrollert klinisk studie med ambrisentan i kombinasjon med tadalafil. Lavere forekomst ble observert med ambrisentan monoterapi.

⁶ Det har vært rapportert tilfeller av forverret dyspné med ukjent årsak kort tid etter oppstart av ambrisentanbehandling.

⁷ Forekomst av nesetetthet var doserelatert ved ambrisentanbehandling.

⁸ Utslett inkluderer erytematøst utslett, generalisert utslett, papuløst og kløende utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Redusert hemoglobin

I perioden etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av anemi som har krevd blodoverføring (se pkt. 4.4). Hyppigheten av redusert hemoglobin (anemi) var høyere med 10 mg ambrisentan. I løpet av 12 uker lange, placebokontrollerte Fase 3 kliniske utprøvinger ble gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon redusert hos pasienter i ambrisentan-gruppene. Reduksjoner ble sett så tidlig som uke 4 (reduksjon på 0,83 g/dl). Gjennomsnittlige endringer fra utgangsverdien stabiliserte seg tilsynelatende over de påfølgende 8 ukene. Totalt 17 pasienter (6,5 %) i behandlingsgruppene med ambrisentan hadde hemoglobinreduksjon ≥ 15 % fra utgangsverdien, og som falt under den nedre normalgrensen.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av ambrisentan hos pediatrike pasienter med PAH i alderen 8 til under 18 år ble evaluert hos 41 pasienter som ble behandlet med ambrisentan 2,5 mg eller 5 mg (lavdose gruppe) én gang daglig, eller 2,5 mg eller 5 mg titrert til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg basert på kroppsvekt (høydose gruppe) én gang daglig enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre PAH-legemidler i 24 uker i en åpen fase 2b studie. Sikkerheten ble videre evaluert i en pågående langtids forlengelsesstudie hos 38 av de 41 individene. Bivirkningene som ble observert og som ble vurdert til å være relatert til ambrisentan, var i tråd med de som ble observert i kontrollerte studier hos voksne pasienter med hodepine (15 %, 6/41 individer under den 24 ukers åpen fase 2b studien og 8 %, 3/38 individer under langtids forlengelsesstudien) og nesetetthet (8 %, 3/41 individer under den 24 ukers åpen fase 2b studien) som forekom hyppigst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver

mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I friske frivillige var enkeltdoser på 50 og 100 mg (5 til 10 ganger maksimal anbefalt dose) assosiert med hodepine, flushing, svimmelhet, kvalme og nesetetthet.

Grunnet virkningsmekanismen kan en overdose ambrisentan potensielt forårsake hypotensjon (se pkt. 5.3). I tilfeller av uttalt hypotensjon kan aktiv kardiovaskulær støtte være nødvendig. Intet spesifikt antidot er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan, i proprionsyreklassen, er en oralt aktiv ERA, selektiv for endotelin A (ETA)-reseptoren. Endotelin utgjør en signifikant rolle i patofysiologien av PAH.

Ambrisentan er en ET_A-antagonist (omtrent 4000 ganger mer selektiv for ET_A sammenliknet med ET_B). Ambrisentan blokkerer ET_A-reseptorer, som hovedsakelig er lokalisert i vaskulære glatte muskelceller og i hjertemuskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivering av budbringer (second messenger) systemer som resulterer i vasokonstriksjon og glatt muskelcelleproliferasjon. Selektiviteten av ambrisentan for ET_A-over ET_B-reseptorer forventes å beholde ET_B-reseptormediert produksjon av vasodilatorene nitrogenoksid og prostacyklin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført to randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte fase 3 pivotale studier (ARIES-1 og -2). ARIES-1 omfattet 201 pasienter og sammenlignet ambrisentan 5 mg og 10 mg med placebo. ARIES-2 omfattet 192 pasienter og sammenlignet ambrisentan 2,5 mg og 5 mg med placebo. I begge studiene ble ambrisentan gitt i tillegg til pasientenes eksisterende legemidler, som kunne omfatte en kombinasjon av digoksin, antikoagulantia, diuretika, oksygen og vasodilatorer (kalsiumantagonister, ACE-hemmere). Inkluderte pasienter hadde IPAH eller PAH assosiert med bindevevssykdom (PAH-CTD). Majoriteten av pasientene hadde WHO funksjonsklasse II (38,4 %) eller klasse III (55,0 %) symptomer. Pasienter med allerede etablert leversykdom (cirrhose eller klinisk signifikant økte aminotransferaser) og pasienter som brukte annen målrettet behandling mot PAH (eksempelvis prostanoider) ble ekskludert. Hemodynamiske parametre ble ikke utredet i disse studiene.

Det primære endepunktet definert for fase 3-studiene var forbedring i treningskapasitet vurdert ved endring fra utgangspunktet i 6 minutter gådistanse (6MWD) ved 12 uker. I begge studiene resulterte behandling med ambrisentan i signifikante forbedringer i 6MWD for hver av ambrisentandosene.

Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 sammenlignet med utgangspunktet var 30,6 m (95 % KI: 2,9 til 58,3; p=0,008) og 59,4 m (95 % KI: 29,6 til 89,3; p<0,001) for 5 mg gruppen i henholdsvis ARIES-1 og -2. Den placebojusterte forbedringen i gjennomsnittlig 6MWD ved uke 12 hos pasienter i 10 mg gruppen i ARIES-1 var 51,4 m (95 % KI: 26,6 til 76,2; p<0,001).

En prespesifisert kombinert analyse av fase 3-studiene (ARIES-C) ble utført. Den placebojusterte gjennomsnittlige forbedringen i 6MWD var 44,6 m (95 % KI: 24,3 til 64,9; p<0,001) for 5 mg dosen og 52,5 m (95 % KI: 28,8 til 76,2; p<0,001) for 10 mg dosen.

I ARIES-2 forsinket ambrisentan (gruppe med kombinert dose) signifikant tiden til klinisk forverring av PAH sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Hazard ratio viste 80 % reduksjon (95 % KI: 47 % til 92 %). Målingen inkluderte død, lungetransplantasjon, sykehusinnleggelse for PAH, atrial septostomi, tillegg av andre PAH-preparater og kriterier for å trekke seg tidlig fra studien. En statistisk signifikant økning på SF-36 Health Survey fysisk funksjonsskala ($3,41 \pm 6,96$) ble observert for den sammenslåtte dosegruppen sammenlignet med placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Behandling med ambrisentan førte til en statistisk signifikant forbedring i Borg Dyspnea Index (BDI) ved uke 12 (placebojustert BDI på $-1,1$ (95 % KI: $-1,8$ til $-0,4$; $p = 0,019$, sammenslått dosegruppe)).

Langtidsdata

Pasienter inkludert i ARIES-1 og 2 kunne delta i en åpen langtids forlengelsesstudie ARIES-E ($n = 383$). Den kombinerte gjennomsnittlige behandlingstiden var rundt 145 ± 80 uker, og maksimal behandlingstid var rundt 295 uker. De viktigste primærendepunktene i denne studien var forekomst og alvorlighetsgrad av bivirkninger assosiert med langtidsbehandling med ambrisentan, inkludert serum LFTer. Funnene i denne studien, med hensyn til sikkerhet ved langtidsbehandling med ambrisentan, var generelt i overensstemmelse med det som var observert i de placebokontrollerte studiene på 12 uker.

Den observerte sannsynligheten for overlevelse hos pasienter som fikk ambrisentan (gruppe med kombinert ambrisentandose) ved 1,2 og 3 år var hhv. 93 %, 85 % og 79 %.

I en åpen studie (AMB222) ble ambrisentan undersøkt hos 36 pasienter for å evaluere forekomst av økte serumaminotransferasenivåer hos pasienter som tidligere hadde avsluttet annen ERA-behandling grunnet aminotransferase-avvik. I løpet av gjennomsnittlig 53 uker av behandling med ambrisentan hadde ingen av pasientene i studien en bekreftet ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ som krevde permanent behandlingsseponering. I løpet av denne tiden økte femti prosent av pasientene fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den samlede forekomsten av serumaminotransferanseabnormalitet $> 3 \times \text{ULN}$ i alle fase 2 og 3 studier (inkludert respektive åpne forlengelser) var 17 av 483 pasienter over en gjennomsnittlig behandlingstid på 79,5 uker. Dette er en hendelsesrate på 2,3 hendelser per 100 pasientår med eksponering for ambrisentan. I den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES-E var 2 års risiko 3,9 % for å få serumaminotransferaseøkning $> 3 \times \text{ULN}$ hos pasienter behandlet med ambrisentan.

Klinisk tilleggsinformasjon

En forbedring av hemodynamiske parametre ble observert hos pasienter med PAH etter 12 uker ($n = 29$) i en fase 2-studie (AMB220). Behandling med ambrisentan resulterte i en økning i gjennomsnittlig kardial indeks, reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arteriestrykk og reduksjon i gjennomsnittlig lungekarmotstand.

Reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk har vært rapportert ved ambrisentanbehandling. I placebokontrollerte kliniske studier med 12 ukers varighet var gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk fra baseline til behandlingsslutt hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Gjennomsnittlig reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk vedvarte i opptil 4 år ved behandling med ambrisentan i den åpne langtids forlengelsesstudien ARIES-E.

Ingen effekter av klinisk betydning for farmakokinetikken av ambrisentan eller sildenafil ble sett i løpet av en interaksjonsstudie hos friske frivillige. Kombinasjonen ble godt tolerert. Antall pasienter som ble behandlet samtidig med ambrisentan og sildenafil i ARIES-E og AMB222 var henholdsvis 22 pasienter (5,7 %) og 17 pasienter (47 %). Det ble ikke identifisert ytterligere sikkerhetsbekymringer hos disse pasientene.

Klinisk effekt i kombinasjon med tadalafil

En multisenter, dobbeltblindet endepunktdrevet fase 3-studie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) ble utført for å vurdere effekten av initial kombinasjon av ambrisentan og tadalafil vs. monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil hos 500 tidligere ubehandlede PAH-pasienter.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1:1. Ingen pasienter fikk kun placebo. Primæranalysen var kombinasjonsgruppen vs. de sammenslåtte monoterapigruppene. Støttende sammenligninger av kombinasjonsgruppen vs. de individuelle monoterapigruppene ble også gjort. Pasienter med signifikant anemi, væskeretensjon eller sjeldne retinasykdommer ble ekskludert iht. utprøvers kriterier. Pasienter med ALAT- og ASAT-verdier $>2 \times \text{ULN}$ ved baseline ble også ekskludert.

Ved baseline var 96 % av pasientene tidligere ubehandlet (PAH-spesifikk behandling), og median tid fra diagnose til inklusjon i studien var 22 dager. Pasientene ble startet opp på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil, og ble titrert til 40 mg tadalafil ved uke 4 og 10 mg ambrisentan ved uke 8, med mindre toleranseproblemer oppsto. Median dobbeltblindet behandlingstid for kombinasjonsbehandlingen var mer enn 1,5 år.

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av hendelse definert som terapisivikt:

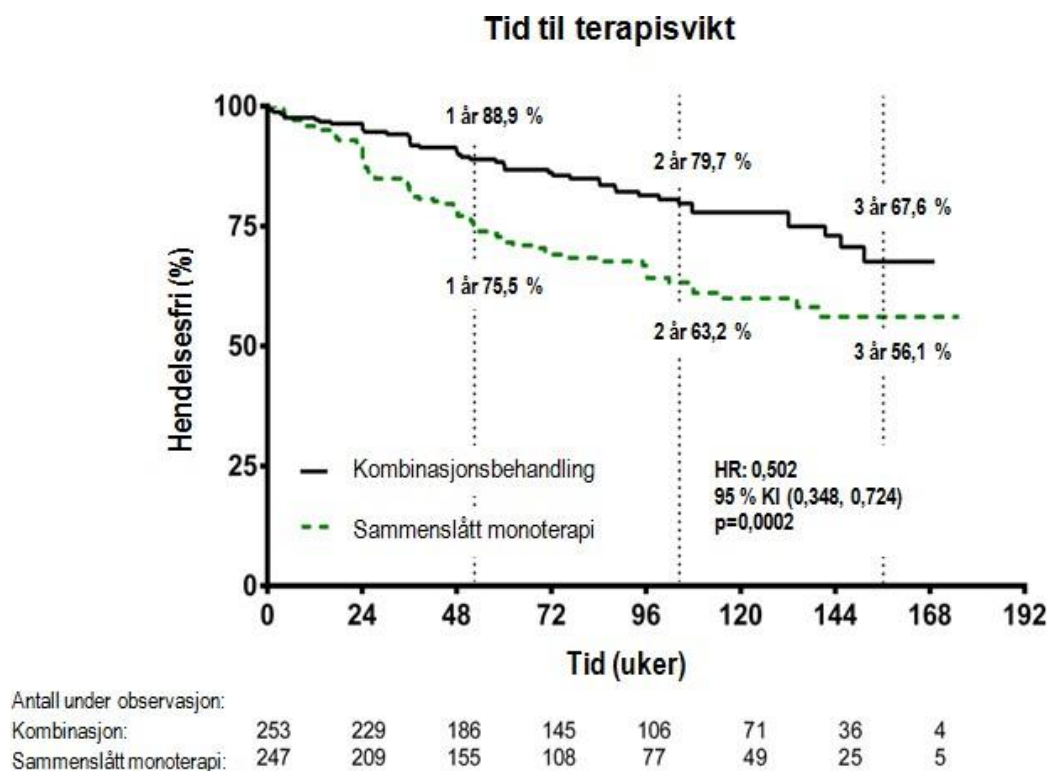
- død, eller
- sykehusinnleggelse pga. forverret PAH,
- sykdomsprogresjon,
- ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons.

Gjennomsnittsalderen i hele pasientgruppen var 54 år (standardavvik 15, variasjon 18–75 år). Pasientenes WHO funksjonsklasse ved baseline var II (31 %) og III (69 %). Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (56 %), etterfulgt av PAH assosiert med bindevevssykdom (37 %), legemiddel- eller toksinassosiert PAH (3 %), korrigert enkel medfødt hjertesykdom (2 %) og HIV (2 %). Pasienter i WHO-funksjonsklasse II og III hadde en gjennomsnittlig 6MWD ved baseline på 353 m.

Endepunkter

Kombinasjonsbehandlingen resulterte i en 50 % risikoreduksjon (hazard ratio (HR) 0,502, 95 % KI: 0,348 til 0,724, $p=0,0002$) for det sammensatte endepunktet terapisivikt frem til siste evalueringsbesøk, når sammenlignet med de sammenslåtte monoterapigruppene (figur 1 og tabell 1). Behandlings- effekten ble drevet av en 63 % reduksjon i sykehusinnleggelser ved kombinasjonsbehandlingen, den ble vist tidlig og var vedvarende. Effekten av kombinasjonsbehandlingen på det primære endepunktet var i overensstemmelse med sammenligningen med individuelle monoterapier og på tvers av undergrupper av alder, etnisitet, geografisk region og etiologi (IPAH/HPAH og PAH-CTD). Effekten var signifikant for både funksjonsklasse II- og III-pasienter.

Figur 1



Tabell 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapi, sammenslått (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
Tid til første terapivikthendelse (bedømt)				
Terapivikt, antall (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
Hazard ratio (95 % KI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-verdi, Log-rank-test		0,0002	0,0004	0,0045
Første terapivikthendelse (bedømt)				
Død (alle årsaker)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Sykehusinnleggelse pga. forverret PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Sykdomsprogresjon	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Ikke tilfredsstillende langsiktig klinisk respons	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Tid til første sykehusinnleggelse pga. forverret PAH (bedømt)				
Første sykehusinnleggelse, antall (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-verdi, Log-rank-test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter ble undersøkt:

Tabell 2

Sekundære endepunkter (endring fra baseline til uke 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapi, sammenslått	Forskjell og konfidensintervall	p-verdi
NT-proBNP (% reduksjon)	-67,2	-50,4	% forskjell -33,8, 95 % KI: -44,8, -20,7	p<0,0001
Prosentandel pasienter som oppnådde en tilfredsstillende klinisk respons ved uke 24	39	29	Oddsratio 1,56, 95 % KI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meter, median endring)	49,0	23,8	22,75 meter, 95 % KI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

En studie med 492 pasienter (ambrisentan N=329, placebo N=163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvor 11 % av pasientene hadde sekundær pulmonal hypertensjon (WHO gruppe 3) ble utført, men ble avsluttet før tiden da det ble oppdaget at det primære effektendepunktet ikke kunne oppnås (ARTEMIS-IPF studien). 90 hendelser (27 %) av IPF-progresjon (inkludert lungerelatert sykehusinnleggelse) eller død ble observert i ambrisentangruppen sammenlignet med 28 hendelser (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan er derfor kontraindisert for pasienter med IPF med eller uten sekundær pulmonal hypertensjon (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

AMB112529 studien

Sikkerhet og tolererbarhet av ambrisentan én gang daglig i 24 uker ble evaluert i en ikke-kontrollert, åpen studie hos 41 pediatrike pasienter med PAH i alderen 8 til under 18 år (median: 13 år). Etiologien av PAH var idiopatisk (n=26; 63 %), vedvarende medfødt PAH til tross for kirurgisk reparasjon (n=11; 27 %), sekundær til bindevevssykdom (n=1; 2 %), eller familiær (n=3; 7,3 %). Blant de 11 individene med medfødt hjertesykdom hadde 9 ventrikulær septumdefekter, 2 hadde arteriell septumdefekter og 1 hadde en vedvarende patent ductus. Pasientene var i WHO funksjonsklasse II (n=32; 78 %) eller klasse III (n=9; 22 %) ved begynnelsen av studiebehandlingen. Pasientene stod på PAH-behandling ved studiestart (hovedsakelig PDE5-hemmer monoterapi [n=18, 44 %], PDE5-hemmer og prostanoid kombinasjonsterapier [n=8; 20 %] eller prostanoid monoterapi [n=1; 2 %]), og de fortsatte PAH-behandling under studien. Pasientene ble delt i to dosegrupper: ambrisentan 2,5 mg eller 5 mg én gang daglig (lavdose, n=21) og ambrisentan 2,5 mg eller 5 mg titrert til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg basert på kroppsvekt én gang daglig (høydose, n=20). Totalt 20 pasienter fra begge dosegruppene ble titrert ved 2 uker basert på klinisk respons og toleranse; 37 pasienter fullførte studien; 4 pasienter trakk seg fra studien.

Det ble ikke observert en dosetrend av ambrisentan på studiens primære effektendepunkt, treningskapasitet (6MWD). Den gjennomsnittlige endringen fra baseline ved uke 24 i 6MWD for

pasienter i lav- og høydose gruppene med en måling ved baseline og ved 24 uker var henholdsvis +55,14 m (95 % KI: 4,32 til 105,95) hos 18 pasienter og +26,25 m (95 % KI: 4,59 til 57,09) hos 18 pasienter. Den gjennomsnittlige endringen fra baseline ved uke 24 i 6MWD for alle de 36 pasientene (begge dosegrupper samlet) var +40,69 m (95 % KI: 12,08 til 69,31). Disse resultatene var i tråd med de som ble observert hos voksne. Ved uke 24 forble 95 % og 100 % av pasientene i henholdsvis lav- og høydosegruppene stabile (funksjonsklassen var uendret eller forbedret). Kaplan-Meier hendelsesfri overlevelsesestimat for forverring av PAH (død [alle årsaker], lungetransplantasjon eller sykehusinnleggelse pga. PAH-forverring eller PAH-relatert forverring) ved 24 uker var 86 % og 85 % for henholdsvis lav- og høydosegruppene.

Hemodynamikkene ble målt hos 5 pasienter (lavdosegruppe). Den gjennomsnittlige økningen fra baseline i kardial indeks var +0,94 l/min/m², den gjennomsnittlige reduksjonen i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk var -2,2 mmHg, og den gjennomsnittlige reduksjonen i PVR var -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

Den geometriske gjennomsnittlige reduksjonen fra baseline i NT-pro-BNP hos pediatriske pasienter med PAH som mottok ambrisentan i 24 uker, var 31 % i lavdose gruppen (2,5 og 5 mg) og 28 % i høydose gruppen (5, 7,5 og 10 mg).

AMB112588 studien

Langtidsdata ble generert fra 38 av de 41 pasientene som ble behandlet med ambrisentan i den 24 uker lange randomiserte studien. Den gjennomsnittlige varigheten av eksponering for ambrisentanbehandling var $3,4 \pm 1,8$ år (opptil 6,4 år) og der 63 % av pasientene ble behandlet for minst 3 år og 42 % for minst 4 år. Pasientene kunne motta ytterligere PAH-behandling etter behov i den åpne studieforlengelsen. Majoriteten av pasientene ble diagnostert med idiopatisk eller arvelig PAH (68 %). Totalt ble 46 % av pasientene værende i WHO funksjonsklasse II. Kaplan-Meier estimater for overlevelse var 94,42 % og 90,64 % ved henholdsvis 3 og 4 år etter behandlingsstart. Ved de samme tidspunktene forble 77,09 % og 73,24 % av pasientene uten PAH-forverring. Forverring var definert som død (alle årsaker), oppføring for lungetransplantasjon eller arteriell septostomi, PAH-forverring som førte til sykehusinnleggelse, endring i ambrisentandose, tillegg av eller endring i dosen av eksisterende målrettet PAH-behandling, økning i WHO funksjonsklasse, reduksjon i 6MWD eller tegn/symptomer på høyresidig hjertesvikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ambrisentan absorberes raskt hos mennesker. Etter oral administrasjon oppnås maksimum plasmakonsentrasjon (C_{max}) av ambrisentan ca. 1,5 time etter doseinntak hos både fastende og ikke-fastende. C_{max} og arealet under plasma-konsentrasjon tidskurve (AUC) øker proporsjonalt med dose over det terapeutiske området. "Steady-state" nås vanligvis etter 4 dager med gjentatt dosering.

Påvirkning av mat ble undersøkt ved at ambrisentan ble administrert til friske frivillige ved fastende betingelser og med et fettrikt måltid. Resultatene indikerte at C_{max} ble redusert med 12 % mens AUC forble uendret. Reduksjonen i makskonsentrasjon er ikke klinisk signifikant og ambrisentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Ambrisentan er i stor grad bundet til plasmaproteiner. *In vitro* binding av ambrisentan til plasmaproteiner var gjennomsnittlig 98,8 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,2–20 mikrogram/ml. Ambrisentan er hovedsakelig bundet til albumin (96,5 %) og i mindre grad til surt alfa1-glykoprotein.

Distribusjonen av ambrisentan inn i røde blodceller er lav med en gjennomsnittlig blod:plasma-ratio på 0,57 og 0,61 hos henholdsvis menn og kvinner.

Biotransformasjon

Ambrisentan er et ikke-sulfonamid (propansyre) ERA.

Ambrisentan blir glukuronidert via flere UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S) og danner ambrisentan-glukuronid (13 %). Ambrisentan gjennomgår i tillegg oksidativ metabolisme, hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5 og CYP2C19. Det dannes 4-hydroksymetyl-ambrisentan (21 %), som blir videre glukuronidert til 4-hydroksymetyl-ambrisentanglukuronid (5 %). Bindingsaffinitet av 4-hydroksymetyl-ambrisentan til human endotelinreseptor er 65 ganger mindre enn ambrisentan. Grunnet konsentrasjoner observert i plasma (omtrent 4 % i forhold til ambrisentan) forventes ikke 4-hydroksymetyl-ambrisentan å bidra til den farmakologiske aktiviteten av ambrisentan.

In vitro data indikerer at ambrisentan ved 300 mikromol resulterte i mindre enn 50 % hemming av UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (opptil 30 %) eller av cytokrom P450-enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (opptil 25 %). *In vitro* har ambrisentan ingen hemmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante konsentrasjoner, inkludert Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Videre induserte heller ikke ambrisentan uttrykkelse av MRP2, Pgp- eller BSEP-proteiner i hepatocytter fra rotter. Samlet sett tyder *in vitro* dataene på at ambrisentan ved klinisk relevante konsentrasjoner (plasma C_{max} opptil 3,2 mikromol) ikke vil forventes å ha effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller cytokrom P450-enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, eller NTCP.

Effekt av "steady-state" ambrisentan (10 mg 1 gang daglig) på farmakokinetikk og farmakodynamikk av en enkel dose warfarin (25 mg), målt som PT og INR, ble undersøkt hos 20 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikk eller farmakodynamikk av warfarin. Tilsvarende hadde samtidig administrasjon av warfarin ingen innvirkning på farmakokinetikk av ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten av 7-dagers dosering av sildenafil (20 mg 3 ganger daglig) på farmakokinetikk av en enkel dose ambrisentan, og effektene av 7-dagers dosering av ambrisentan (10 mg 1 gang daglig) på farmakokinetikk av en enkel dose sildenafil ble undersøkt hos 19 friske frivillige. Med unntak av en 13 % økning i sildenafil C_{max} ved samtidig behandling med ambrisentan var det ingen andre forandringer i de farmakokinetiske parametrene for sildenafil, N-desmetylsildenafil og ambrisentan. Denne svake økningen i sildenafil C_{max} anses ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan ved "steady-state" (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose tadalafil, og effekten av tadalafil ved "steady-state" (40 mg én gang daglig) på farmakokinetikken til en enkeltdose ambrisentan, ble studert hos 23 friske frivillige. Ambrisentan hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tadalafil. Tilsvarende hadde samtidig administrering av tadalafil ingen innvirkning på farmakokinetikken til ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekter av gjentatt dosering av ketokonazol (400 mg 1 gang daglig) på farmakokinetikken av en enkel dose 10 mg ambrisentan ble undersøkt hos 16 friske frivillige. Eksponering for ambrisentan ble målt ved AUC (0-inf) og C_{max} , som økte med henholdsvis 35 % og 20 %. Det er usannsynlig at denne eksponeringsendringen vil være av noen klinisk relevans og ambrisentan kan derfor administreres samtidig med ketokonazol.

Effekten av gjentatte doser ciklosporin A (100–150 mg to ganger daglig) på "steady-state" farmakokinetikken av ambrisentan (5 mg en gang daglig), og effekten av gjentatte doser ambrisentan (5 mg en gang daglig) på "steady-state"-farmakokinetikken av ciklosporin A (100–150 mg to ganger

daglig) ble studert hos friske frivillige. $C_{\max}$ og AUC (0- τ) for ambrisentan økte (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig gjentatt dosering av ciklosporin A. Basert på disse endringene bør ambrisentandosen, når det gis samtidig med ciklosporin A, begrenses til 5 mg én gang daglig hos voksne og pediatrike pasienter som veier ≥ 50 kg, hos pediatrike pasienter som veier ≥ 20 til <50 kg bør dosen begrenses til 2,5 mg én gang daglig (se pkt. 4.2). Multiple doser ambrisentan hadde imidlertid ingen klinisk relevant effekt på eksponering for ciklosporin A, og ingen doseendringer av ciklosporin A er nødvendig.

Effektene av akutt og gjentakende dosering av rifampicin (600 mg en gang daglig) på "steady-state" farmakokinetikken til ambrisentan (10 mg en gang daglig) ble studert i friske frivillige. Etter de initielle dosene av rifampicin ble det observert en forbigående økning i ambrisentan AUC (0- τ) (121 % og 116 % etter henholdsvis første og andre dose av rifampicin), antakelig som følge av rifampicin-mediert OATP-hemming. Det var imidlertid ingen klinisk relevant effekt på ambrisentaneksponering på dag 8, etter administrering av flere doser med rifampicin. Pasienter som behandles med ambrisentan bør følges nøye når rifampicinbehandling initieres (se pkt 4.4 og 4.5).

Effekter av gjentatt dosering av ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken av en enkel dose digoksin ble undersøkt hos 15 friske frivillige. Multiple doser ambrisentan resulterte i en liten økning i digoksin AUC0-siste verdi og laveste (trough) konsentrasjoner, og en 29 % økning i digoksin $C_{\max}$. Denne økningen i digoksineksponering observert i nærvær av multiple ambrisentandoser ble ikke ansett som klinisk relevant. Ingen dosejustering av digoksin er påkrevet (se pkt. 4.5).

Effekten av ambrisentan (10 mg 1 gang daglig i 12 dager) på farmakokinetikken av en enkeltdose oralt prevensjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol (35 mikrog) og noretindron (1 mg), ble studert hos friske frivillige kvinner. $C_{\max}$ og AUC (0- ∞) ble svakt redusert for etinyløstradiol (henholdsvis 8 % og 4 %), og svakt økt for noretindron (henholdsvis 13 % og 14 %). Disse endringene i eksponering overfor etinyløstradiol eller noretindron var små og er trolig ikke klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Ambrisentan og dets metabolitter blir eliminert primært i gallesyre etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Omtrent 22 % av den administrerte dosen blir etter oral administrasjon gjenfunnet i urinen hvorav 3,3 % er uendret ambrisentan. Hos mennesker varierer halveringstid i plasma fra 13,6 til 16,5 timer.

Spesielle pasientgrupper

Voksen populasjon (kjønn, alder)

Resultat fra en farmakokinetikkanalyse av populasjon med friske frivillige og pasienter med PAH viste at farmakokinetikken av ambrisentan ikke var signifikant påvirket av kjønn eller alder (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Det er begrensede farmakokinetisk data tilgjengelig for den pediatrike populasjonen. Farmakokinetikken ble undersøkt hos barn i alderen 8 til under 18 år i en klinisk studie (AMB112529).

Ambrisentans farmakokinetikk etter oral administrering hos individer i alderen 8 til under 18 år med PAH var stort sett i tråd med farmakokinetikken hos voksne etter å ha tatt høyde for kroppsvekten. Modellavledede eksponeringer hos barn ved steady state (AUCSS) for lav- og høydosene for alle kroppsvektsgupper var innenfor 5. og 95. persentil av den historiske eksponeringen hos voksne ved henholdsvis lavdose (5 mg) eller høydose (10 mg).

Nedsatt nyrefunksjon

Ambrisentan gjennomgår ikke vesentlig renal metabolisme eller renal utskillelse (clearance). I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble clearance av kreatinin funnet å være en statistisk signifikant ko-variabel, som påvirket clearance av ambrisentan. Størrelsen på reduksjon i clearance er moderat (20–40 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og vil derfor usannsynlig være av noen klinisk relevans. Ambrisentan bør imidlertid brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ambrisentan metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering og oksidasjon med påfølgende eliminasjon i galle. Nedsatt leverfunksjon kan derfor forventes å øke eksponering ($C_{\max}$ og AUC) for ambrisentan. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det vist at clearance ble redusert som funksjon av økende bilirubinnivå. Størrelsen på bilirubineffekten er imidlertid moderat (sammenlignet med den typiske pasient som vil ha et bilirubinnivå på 0,6 mg/dl, vil en pasient med forhøyet bilirubinnivå på 4,5 mg/dl ha omtrent 30 % lavere clearance av ambrisentan). Farmakokinetikk av ambrisentan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose). Ambrisentan bør derfor ikke initieres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant økte leveraminotransferaser ($>3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Grunnet den primære farmakologiske klasseeffekten kan en høy enkeltdose av ambrisentan (en overdose) senke arterielt trykk og ha potensial til å forårsake hypotensjon og symptomer relatert til vasodilatasjon.

Ambrisentan ble ikke vist å være en hemmer av gallesyretransport eller til å gi klar levertoksisitet.

Inflammasjon og endring av epitelet i nasalt hulrom har blitt sett hos gnagere etter varig administrasjon ved eksponering lavere enn terapeutisk nivå hos mennesker. Hos hunder har en begrenset inflammatorisk respons blitt observert etter varig administrasjon av høye ambrisentandoser ved eksponering større enn 20 ganger det observert hos pasienter.

Hyperplasi av nasalbein i etmoide conchae har blitt observert hos rotter behandlet med ambrisentan ved eksponeringsnivå 3 ganger klinisk AUC. Hyperplasi av nasalbein har ikke blitt observert med ambrisentan hos mus eller hunder. Hos rotter er hyperplasi av nasalt conchaebein en kjent respons på nasal inflammasjon, basert på erfaring med andre stoff.

Ambrisentan var klastogent ved *in vitro* testing i høye konsentrasjoner i mammalske celler. Ingen bevis for mutagene eller genotoksiske effekter av ambrisentan ble sett hos bakterier eller i to *in vivo* studier hos gnagere.

2 årige orale studier i rotter og mus gav ingen evidens for karsinogenitet. Det var en liten økning av fibroadenom i brystvev, en godartet svulst, hos mannlige rotter og kun ved den høyeste dosen. Systemisk eksponering overfor ambrisentan hos mannlige rotter ved denne dosen (basert på steady-state AUC) var 6 ganger større enn den som oppnås ved 10 mg/dag, som er den kliniske dosen.

Testikulær tubulær atrofi, som noen ganger ble assosiert med aspermi, ble observert ved gjentatt oral dosetoksisitet og fertilitetsstudier med hannrotter og -mus uten sikkerhetsmargin. De testikulære forandringene var ikke fullt reversible under de evaluerte periodene uten dose. Imidlertid ble ingen testikulære forandringer observert i hundestudier med varighet opp til 39 uker og med eksponering 35 ganger det sett i mennesker basert på AUC. Det var ingen endringer på spermmotiliteten til hannrotter ved bruk av alle doser av ambrisentan (inntil 300 mg/kg/dag). En liten ($<10\%$) reduksjon i prosent av morfologisk normal sperm ble observert ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (>9 ganger klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Effekten av ambrisentan på mannlig human fertilitet er ukjent.

Ambrisentan er vist å være teratogent i rotter og kaniner. Abnormiteter av nedre kjeve, tunge og/eller gane ble sett ved alle testdoser. I tillegg viste rottestudien økt forekomst av interventrikulære septumdefekter, defekter i thorakale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, forbening av basosphenoid-knokkelen og forekomst av navlestrengsarterie lokalisert på venstre i stedet for høyre side av urinblæren. Teratogenitet er en mistenkt gruppeeffekt av ERAer.

Administrasjon av ambrisentan til hunnrotter fra sent i drektigheten gjennom ammeperioden forårsaket bivirkninger som endret morsoppførsel, redusert overlevelse av avkommet og nedsatt reproduksjonsevne hos avkommet (med observasjon av små testikler ved obduksjon), ved eksponering 3 ganger AUC for maksimalt anbefalt humandose.

En reduksjon i hjernevekt (-3 % til -8 %) uten morfologiske eller atferdsrelaterte nevrobiologiske endringer ble sett hos unge rotter som fikk administrert ambrisentan oralt én gang daglig på dagene 7 til 26, 36 eller 62 etter fødsel (tilsvarer fra spedbarnsalder til sen ungdomsalder hos mennesker). Markant pustelyd, apné og hypoksi ble observert. Disse effektene opptrådte ved AUC nivåer som var 1,8 til 7 ganger høyere enn humane pediatrike eksponeringer på 10 mg. I en annen studie der 5 uker gamle rotter (tilsvarer omtrent 8 års alder hos mennesker) ble behandlet, ble det observert en reduksjon i hjernevekt kun ved en veldig høy dose hos hannrotter. Tilgjengelig ikke-kliniske data tillater ikke en forståelse av den kliniske relevansen av dette funnet hos barn yngre enn 8 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)
Titandioksid (E 171)
Talkum
Makrogol
Lecitin (soya) (E 322)
Allurarød AC (E 129)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-folieblister
Pakningsstørrelser med endoseblister á 10x1 eller 30x1 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC/aluminium-blister

Pakningsstørrelser med endoseblister á 10x1 eller 30x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 18-12252

10 mg: 18-12253

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.01.2020

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023