

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210096
Разрешение №	70713
ВГ/МА/МР	17-12-2025
Промяна №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амбрисентан Зентива 5 mg филмирани таблетки
Ambrisentan Zentiva 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан (ambrisentan).

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

Всяка таблетка съдържа приблизително 47,50 mg лактоза (като монохидрат), 0,14 mg соев лецитин и 0,022 mg Алура червено АС (E129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Светлорозови, квадратни, изпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "5" от едната страна, гладки от другата страна, с номинална дължина/ширина приблизително 5,9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амбрисентан Зентива 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.

Амбрисентан Зентива е показан за лечение на БАХ при юноши и деца (на възраст от 8 до 18 години) с функционален клас (ФК) II до III по класификацията на СЗО, включително и за употреба в комбинирана терапия. Доказана е ефикасността му при ИБАХ, фамилна БАХ, коригирана вродена БАХ и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни

Монотерапия с амбрисентан

Амбрисентан Зентива 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, Амбрисентан Зентива трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно.

В проучването AMBITION, пациентите са получавали 5 mg амбрисентан веднъж дневно през първите 8 седмици преди възходящо титриране до 10 mg в зависимост от поносимостта (вж. точка 5.1). Когато се е използвал в комбинация с тадалафил, лечението на пациентите е започвало с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил. В зависимост от поносимостта, дозата на тадалафил е била повишена до 40 mg след 4 седмици, а дозата на амбрисентан е била повишена 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.

Амбрисентан в комбинация с циклоспорин А

При възрастни 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).

Педиатрични пациенти на възраст от 8 до 18 години

Монотерапия с амбрисентан или в комбинация с други терапии за БАХ

Амбрисентан Зентива трябва да се приема перорално в съответствие със схемата на прилагане, описана по-долу:

Телесно тегло (kg)	Начална доза, приемана веднъж дневно (mg)	Последващо титриране на дозата, приемана веднъж дневно (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 до <50	5	7,5*
≥20 до <35	2,5*	5
a = в зависимост от клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 5.1)		

Амбрисентан в комбинация с циклоспорин А

При педиатрични пациенти при едновременна употреба с циклоспорин А дозата на амбрисентан за пациенти с телесно тегло ≥50 kg трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно, а при пациенти с телесно тегло ≥20 kg до <50 kg трябва да се ограничи до 2,5 mg* веднъж дневно. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

* За дози, изискващи концентрация от 2,5 mg или 7,5 mg, трябва да се използва друг продукт, който се предлага на пазара.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

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); лечението трябва да се започне внимателно при тази подгрупа и да се обърне особено внимание, ако дозата се повиши до 10 mg амбрисентан.

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, последващо елиминиране 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 ($>3 \times \text{ULN}$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амбрисентан при деца на възраст под 8 години не са установени. Липсват клинични данни (вж. точка 5.3 относно налични данни при ювенилни животни).

Начин на приложение

Амбрисентан Зентива е за перорално приложение. Препоръчва се таблетката да се гълта цяла и може да се прима със или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтрошава или дъвче.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към фъстъци, 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)) $>3 \times \text{ULN}$ (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 аминотрансфери (ALT и AST) и не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST $>3 \times \text{ULN}$ (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 ЕРА, 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 натоварване 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 амбрисентан 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 ЕРА, 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 има предвид 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

Амбрисентан Зентива таблетки съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа соев лецитин (вж. точка 4.3). Соевият лецитин може да съдържа остатъчен соев протеин и поради това пациентите, свръхчувствителни към соя или фъстъци, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа азобагрилото Алура червено АС алуминиев лак (E129), който може да причини алергични реакции.

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 при възрастни и при педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно; за педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 20 kg до < 50 kg дозата трябва да бъде ограничена до 2,5 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 между амбрисентан и 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 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

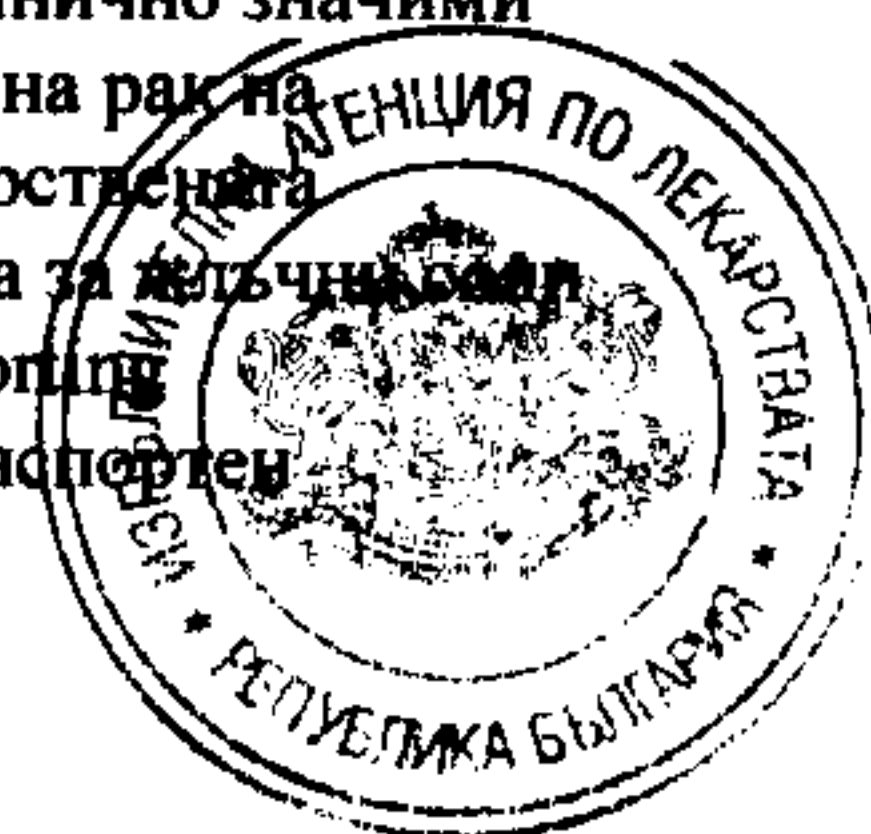
В едно проучване при здрави доброволци амбрисентан не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние и антикоагулантната активност на варфарин (вж. точка 5.2). Също така варфарин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан. Освен това, при пациенти амбрисентан няма общ ефект върху седмичната доза на антикоагуланти от типа на варфарин, протромбиновото време (PT) и международното нормализирано отношение (INR).

Кетоконазол

Прилагането на кетоконазол (мошен 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 Р-гликопротеин (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), протеин 2, свързан с мултилекарствена резистентност (multi- drug resistance related protein 2, MRP2), експортната помпа за жлъчни билирубин (BSEP), полипептиди, транспортиращи органични аниони (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1 и OATP1B3) и натриево-зависимият таурохолат ко-транспортер полипептид (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP).



Амбрисентан е субстрат за Pgp-медирания 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).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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 EPA, 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-В 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 плазмения 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

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан са периферен оток (37%), и главоболие (28%). 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).

Сериозните нежелани реакции, свързани с употребата на амбрисентан, включват анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит) и хепатотоксичност.

Понижения на концентрацията на хемоглобина и хематокрита (10%) са свързани с употребата на антагонисти на ендотелиновите рецептори, включително и амбрисентан. В повечето случаи това понижение е установено през първите 4 седмици на лечението и като цяло стойностите на хемоглобина се стабилизират след това (вж. точка 4.4).

При употреба на амбрисентан са наблюдавани повишение на чернодробните ензими (2%), чернодробно увреждане и автоимунен хепатит (включително обостряне на подлежащо заболяване) (вж. точка 4.4 и 5.1).

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 дозо-свързаните нежелани реакции категорията по честота отразява по-високата доза амбрисентан. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит) ¹
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем, обрив, сърбеж)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие (включително синусово главоболие, мигрена) ² , замаяност
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение, зрително увреждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус ³
	Нечести	Внезапна загуба на слух ³
Сърдечни нарушения	Много чести	Палпитации
	Чести	Сърдечна недостатъчност ⁴
Съдови нарушения	Много чести	Зачервяване ⁵
	Чести	Хипотония, синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея ⁶ , конгестия в горните части на дихателните пътища (напр. назална синусна) ⁷ ,



		назофарингит ⁷
	Чести	Епистаксис, ринит ⁷ , синусит ⁷
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, повръщане ⁵
	Чести	Коремна болка, запек
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на чернодробните трансаминази
	Нечести	Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ⁸
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Периферен оток, задържане на течности, болка в гърдите/дискомфорт ⁵ , умора
	Чести	Астения

¹ Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции”.

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

³ Случаите са наблюдавани само в плацебо-контролирано клинично проучване на амбрисентан в комбинация с тадалафил.

⁴ Повечето от докладваните случаи на сърдечна недостатъчност са свързани със задържане на течности.

⁵ Честотите са наблюдавани в плацебо-контролирано клинично проучване на амбрисентан в комбинация с тадалафил. При монотерапия с амбрисентан е наблюдавана по-ниска честота.

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 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.

Педиатрична популация

Безопасността на амбрисентан при педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до под 18 години е оценена при 41 пациенти в открито клинично изпитване фаза 2b, на които в продължение на 24 седмици е прилаган амбрисентан в доза 2,5 mg или 5 mg веднъж дневно (група с ниска доза) или амбрисентан в доза от 2,5 mg или 5 mg веднъж дневно, титрирана до 5



mg, 7,5 mg или 10 mg според телесното тегло (група с висока доза), самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на БАХ. Безопасността е оценена допълнително в дългосрочно продължение на проучването при 38 от тези 41 участници. Наблюдаваните нежелани реакции, оценени като свързани с амбрисентан, са в съответствие с наблюдаваните в контролирани проучвания при възрастни пациенти, като най-честите са били главоболие (15%, 6/41 пациенти по време на 24-седмичния период на плацебо-контролираното открито изпитване фаза 2b и 8%, 3/38 участници по време на дългосрочното продължение на проучването) и назална конгестия (7%, 3/41 участници по време на 24-седмичния период на откритото изпитване фаза 2b).

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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 (ЕРА) от класа на пропановата киселина, селективен за рецептора на ендотелин А (ЕТА). Ендотелинът играе съществена роля в патофизиологията на БАХ.

- Амбрисентан е ЕТА антагонист (приблизително 4 000 пъти по-селективен към ЕТА, в сравнение с ЕТВ).
- Амбрисентан блокира рецепторния субтип ЕТА, 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 ЕТА рецептора в сравнение с ЕТВ рецептора се очаква да задържи образуването на вазодилаторите азотен оксид и простациклин, което се медира от ЕТВ 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 е 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 бил добавен към допълнителните/основните лекарства на пациентите, което може да е включвало комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилататори (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 били оценявани.

Първичната крайна точка, определена за проучванията фаза 3, е била подобряване на капацитета при физическо натоварване, оценено чрез промяна в сравнение с изходното ниво за 6-минутно ходене пеша (6 minute walk distance, 6MWD) на 12-та седмица. И в двете проучвания лечението с амбрисентан е показало 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 било 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 било 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 било 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 е включвал: 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 е довело 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 била приблизително 145 ± 80 седмици, а максималната експозиция е приблизително 295 седмици. Основните първични крайни точки на това проучване са били 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 били 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 била 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 е нямало потвърдени данни за серумна ALT >3 x ULN, налагащи окончателно преустановяване на лечението. През това време при петдесет процента от пациентите концентрацията на амбрисентан е била повишена от 5 mg на 10 mg.

Кумулативната честота на абнормни нива на серумните аминотрансфери >3 x ULN във всички проучвания фаза 2 и 3 (включително съответни открити продължения) е била 17 от 483 пациенти при средна продължителност на експозицията 79,5 седмици. Това е била 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 аминотрансфери >3 x ULN при пациенти, лекувани с амбрисентан е била 3,9%.

Друга клинична информация

В проучване фаза 2 (AMB220) е наблюдавано подобрене на хемодинамичните показатели при пациенти с БАХ (n=29) след 12 седмици. Лечението с амбрисентан е довело до повишаване на средния сърдечен индекс, понижаване на средното налягане в белодробната артерия и понижаване на средното белодробно съдово 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 било съответно 3 mm Hg и 4,2 mm Hg. В дългосрочно открито проучване ARIES-E, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, е продължило до 4 години от лечението с амбрисентан.

По време на проучване за 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 бил 22 пациента (5,7%) и 17 пациенти (47 %) съответно. При тези пациенти не са били 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 не лекувани 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 били 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 били изключени съобразно критериите на изследователите. Пациенти със стойности на ALT и AST >2 x ULN на изходно ниво са били също изключени.

На изходно ниво 96% от пациентите не са били 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 била по-голяма от 1,5 години.

Първичната крайна точка е била 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 била 54 години (SD 15; диапазон 18-75 години). На изходно ниво пациентите са били 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 не усложнено вродено сърдечно заболяване (2%) и HIV (2%). Пациенти с ФК II и III по СЗО са имали средно 6MWD 353 метра на изходно ниво.

Крайни точки за изход

Лечението с комбинирана терапия е довело 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 е бил установен рано и е бил постоянен, и се е дължал на 63 % намаление на хоспитализациите при комбинираната терапия. Ефикасността на комбинираната терапия върху първичната крайна точка е била 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 бил значителен.

Фигура 1

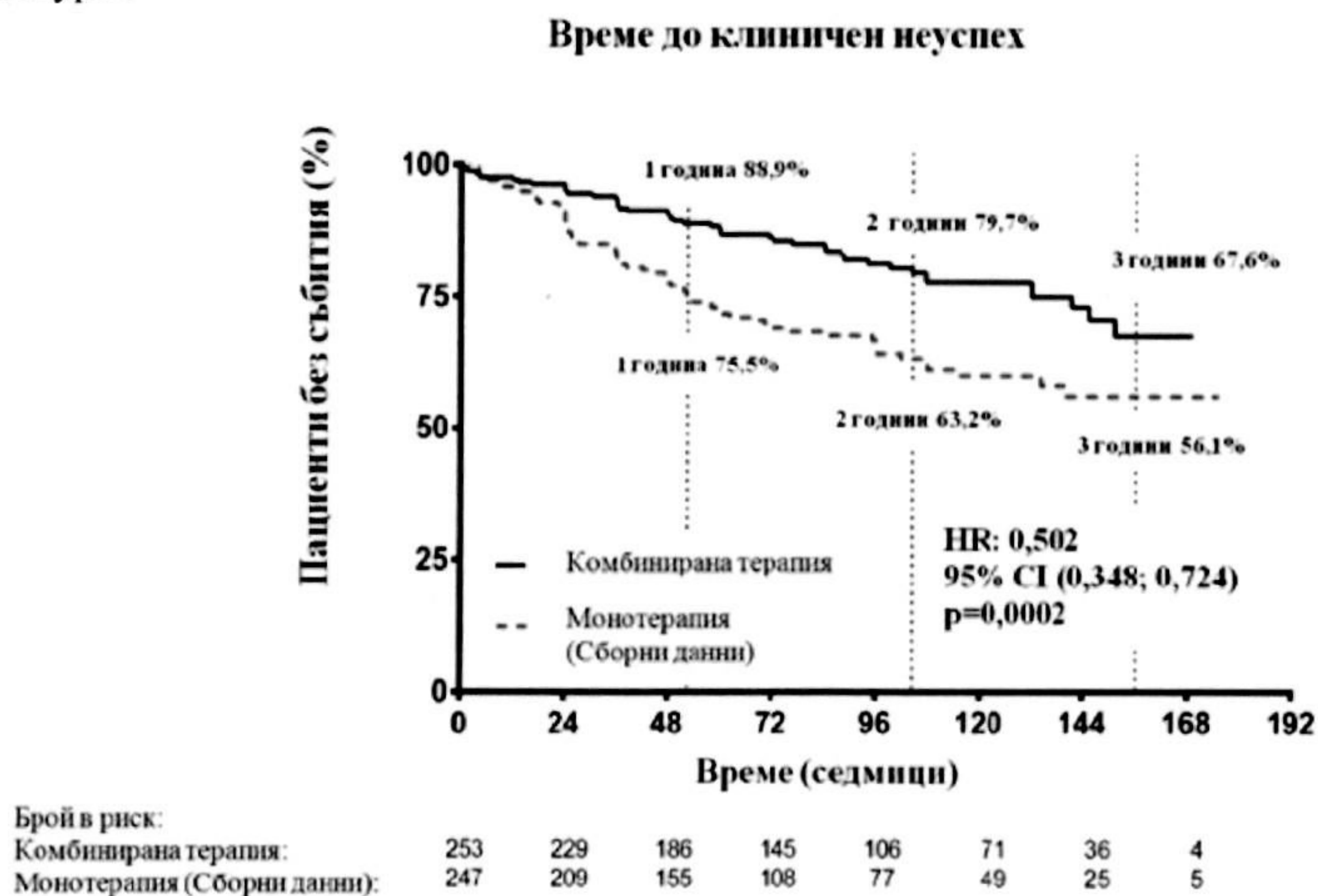


Таблица 1

	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)

Р-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

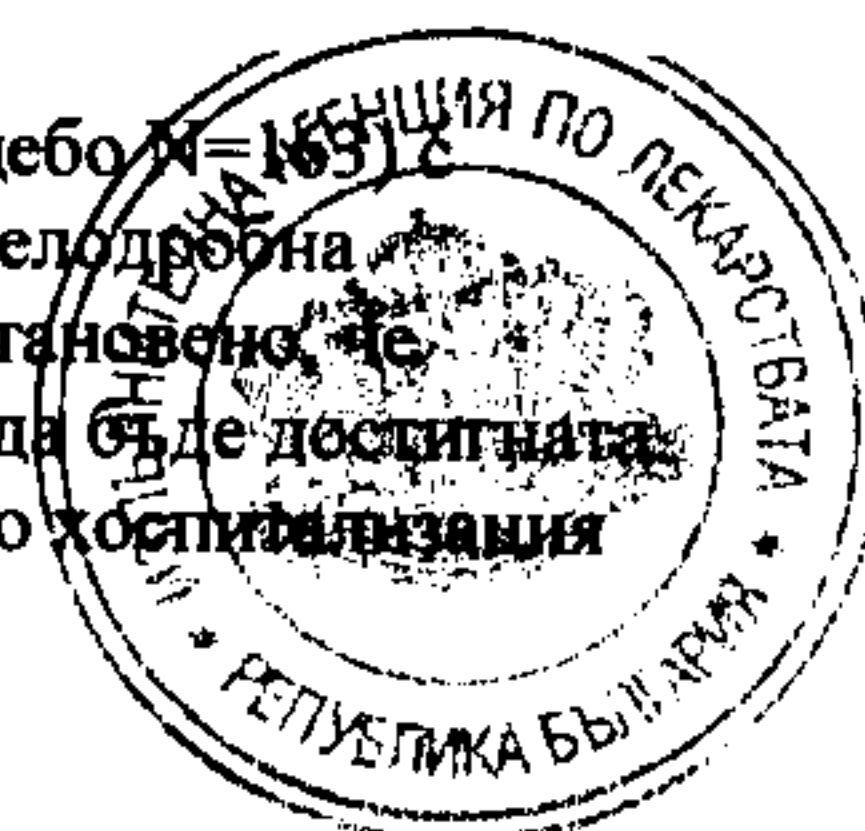
Изследваните вторични крайни точки са:

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).

Педиатрична популация

Проучване AMB112529

Безопасността и поносимостта на амбрисентан, прилаган веднъж дневно 24 седмици, са оценени в открито неконтролирано проучване при 41 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до 18 години (медиана: 13 години). Етиологията на БАХ при участниците е идиопатична (n=26; 63%), персистираща вродена БАХ въпреки извършената хирургична корекция (n=11; 27%), вторична на заболяване на съединителната тъкан (n=1; 2%) или фамилна (n=3; 7,3%). От 11-те участници с вродено сърдечно заболяване, 9 са имали междукламерен септален дефект, 2 са имали междупредсърден септален дефект и 1 е имал персистиращ отворен ductus arteriosus. Пациентите са с функционален клас II по СЗО (n=32; 78%) или клас III (n=9; 22%) при започване на прилагането в проучваното лекарство. При включване в проучването пациентите са лекувани с лекарствени продукти за БАХ (най-често монотерапия с инхибитор на фосфодиестераза 5 (ФДЕ5) [n=18; 44%], комбинирана терапия с инхибитор на ФДЕ5 и простаноид [n=8; 20%]) или монотерапия с простаноид [n=1; 2%] и са продължили своето лечение за БАХ и по време на проучването. Пациентите са разделени в две групи въз основа на дозата: 2,5 mg или 5 mg амбрисентан веднъж дневно (ниска доза, n=21) и 2,5 mg или 5 mg амбрисентан веднъж дневно, титрирани до 5 mg, 7,5 mg или 10 mg според телесното тегло (висока доза, n=20). Общо 20 пациенти от двете групи според дозата са титрирани след 2 седмици въз основа на клиничния отговор и поносимост; 37 пациенти са завършили проучването; 4 пациенти са прекратили участието си в него.

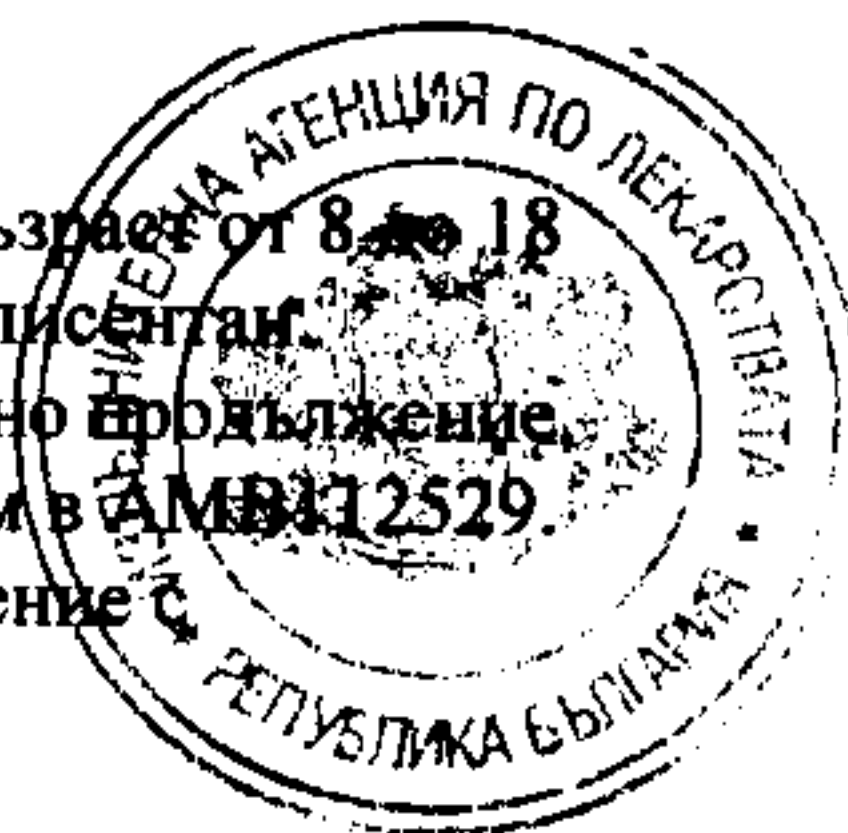
Не е била наблюдавана тенденция на зависимост от дозата по отношение на ефекта на амбрисентан върху главния показател за ефикасност – капацитет при физическо натоварване (6MWD). Средната промяна спрямо изходното ниво на 6MWD на 24-та седмица при измерване на изходното ниво и на 24-та седмица е съответно +55,14 m (95% CI: 4,32 до 105,95) при 18 пациенти в групата с ниска доза и +26,25 m (95% CI: -4,59 до 57,09) при 18 пациенти в групата с висока доза. Средната промяна спрямо изходното ниво на 6MWD на седмица 24 общо за 36-те пациенти (сборно за двете дозировки) е 40,69 m (95% CI: 12,08 до 69,31). Тези резултати съответстват на резултатите, наблюдавани при възрастни. На 24-та седмица съответно 95% и 100% от пациентите в групата с ниска доза и в групата с висока доза са останали стабилни (без промяна или с подобрение във функционалния клас). Оценките по Kaplan-Meier на преживяемост без събития на влошаване на БАХ (смърт [поради каквато и да е причина], белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ, или свързано с БАХ влошаване) на 24-та седмица са съответно 86% и 85% в групата с ниска доза и в групата с висока доза.

Хемодинамиката е измерена при 5 пациенти (в групата с ниска доза). Средното повишаване спрямо изходното ниво на сърдечния индекс е +0,94 l/min/m², средното понижение на средното белодробно артериално налягане е -2,2 mmHg, а средното понижение на белодробното съдово съпротивление е -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

При педиатрични пациенти с БАХ, получавали амбрисентан в продължение на 24 седмици, средногеометричното понижение на NT-pro-BNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) спрямо изходното ниво е 31% в групата с ниска доза (2,5 mg и 5 mg), и 28% в групата с висока доза (5 mg, 7,5 mg и 10 mg).

Проучване AMB114588

Дългосрочни данни са получени от 38 от 41 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до 18 години, лекувани преди това в 24-седмичното рандомизирано проучване с амбрисентан. Повечето от участниците, които са продължили лечението си в това дългосрочно проучване, са с идиопатична или наследствена БАХ (68%) към момента на включването им в AMB112529. Средната продължителност на експозицията ($\pm$ стандартно отклонение) на лечение с



амбрисентан е приблизително 4.0 ± 2.5 години (диапазон: 3 месеца до 10.0 години). В откритото продължение на проучването е можело пациентите да получават допълнително лечение за БАХ според необходимостта, както и дозата на амбрисентан да се увеличава на стъпки от 2,5 mg. Общо 66% от пациентите, продължили лечението си в откритото продължение, са останали на същата доза амбрисентан, на която са били в проучването AMB112529.

Клиничното влошаване е дефинирано като смърт (поради всякаква причина), включване в списъка на чакащите за белодробна трансплантация или атриална септостомия или влошаване на БАХ, водещо до хоспитализация, промяна в дозата на амбрисентан, добавяне или промяна в дозата на вече приемана таргетна терапия за БАХ, повишаване на функционалния клас по СЗО; 20% понижение в 6MWD или признаци/симптоми на десностранна сърдечна недостатъчност. В едни и същи времеви точки общо 71% от пациентите са останали без влошаване на БАХ, докато при общо 11 участници (29%) от 4-те дозови групи е настъпило клинично влошаване на БАХ на поне 1 критерий, като при 5 от тези 11 участници (45%) е изпълнен повече от 1 критерий за клинично влошаване. Оценките по Kaplan-Meier за преживяемост 3 години и 4 години след започване на лечението са съответно 94.74% и 92.11%.

Промените от изходното ниво на при включване в AMB112529 до края на продължението на проучването показват увеличение на 6MWD със средна стойност общо за всички дозови групи $58,4 \pm 88$ метра (17% подобрение спрямо изходното ниво).

В проучването AMB114588 са включени участници с всичките 4 функционални класа на СЗО (I, II, III и IV) към момента на включването им, като над половината от тях са с клас II ($n = 22$; 58%), а останалите участници – с клас I ($n = 9$; 24%), клас III ($n = 6$; 16%) или клас IV ($n = 1$; 3%). Промените от изходното ниво при включването в AMB112529 до края на продължението на проучването ($N = 29$) показват подобрение (при 45%) или липса на промяна (при 55%), без влошаване на функционалния клас по СЗО, както и средно увеличение на 6MWD съответно със 17,0%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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 микрограма/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 ЕРА (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 допринася за фармакологичната активност на амбрисентан.

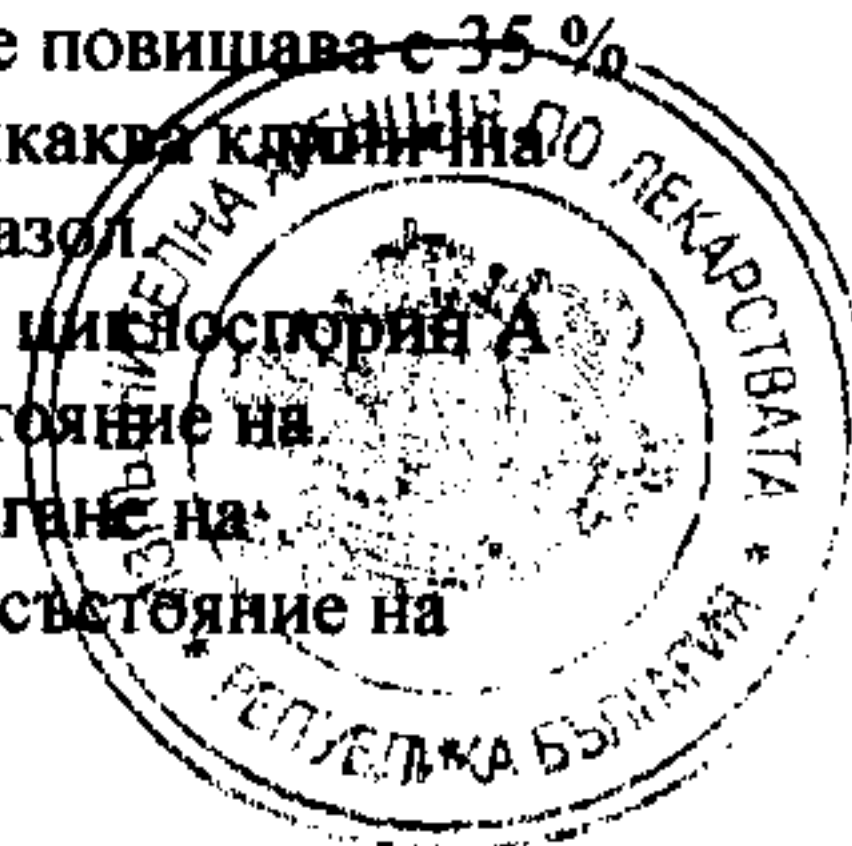
In vitro данни показват, че амбрисентан 300 μM води до по-малко от 50 % инхибиране на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30 %), или на цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими 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 μM), 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 амбрисентан (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 при възрастни и при педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно; за педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 20 kg до < 50 kg дозата трябва да се ограничи до 2,5 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 били 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 е нямало клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан до ден 8, след прилагане на многократни дози рифампицин. Пациенти, лекувани, с амбрисентан е трябвало 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 били проучени при 15 здрави доброволци. Многократното прилагане на амбрисентан е довело 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 е счетоно за клинично значимо и не се е изисквало 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 били 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

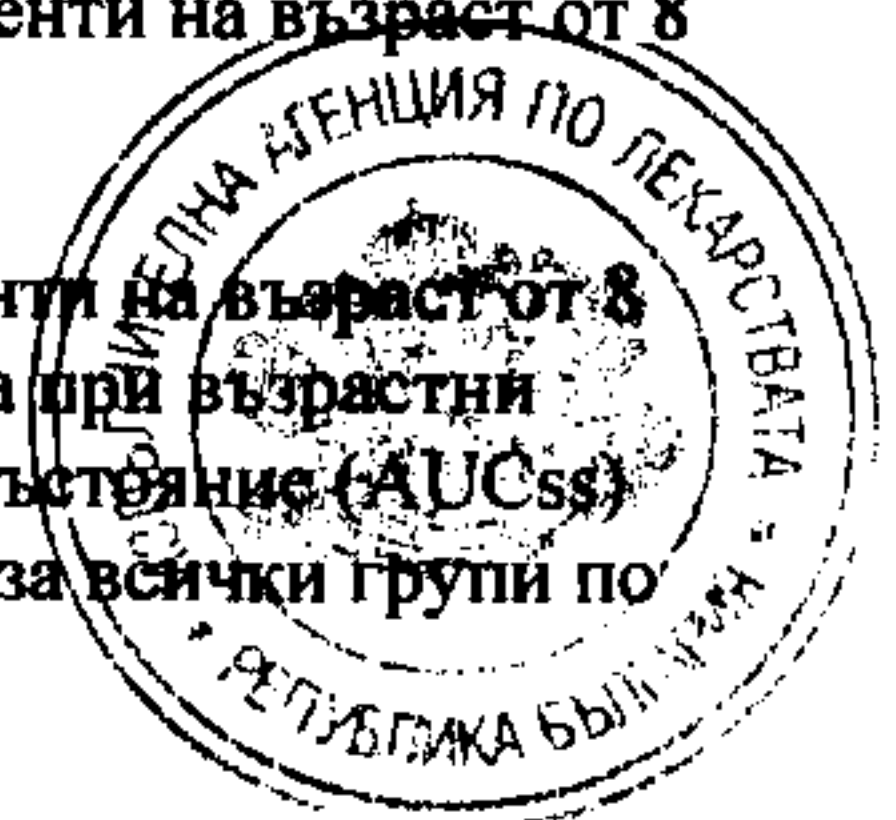
Възрастни (пол, възраст)

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

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни в педиатричната популация. Фармакокинетиката е проучвана в едно клинично проучване (AMB112529) при педиатрични пациенти на възраст от 8 до 18 години.

Фармакокинетиката на амбрисентан след перорално приложение при пациенти на възраст от 8 до 18 години с БАХ е съответствала до голяма степен на фармакокинетиката при възрастни след като се вземе предвид телесното тегло. Експозициите в стационарно състояние (AUC_{ss}) при педиатрични пациенти при ниски и високи дози, получени чрез модели за всички групи по



телесно тегло са в границите от 5-тия до 95-тия персентил на експозицията при възрастни при ниски (5 mg) или високи дози (10 mg) от исторически данни.

Бъбречно увреждане

Амбрисентан не претърпява значителен бъбречен метаболизъм или бъбречен клирънс (екскреция). В популационен фармакокинетичен анализ е било 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 популационен 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 аминотрансфери ($> 3 \times ULN$) (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 били наблюдавани 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, е наблюдаван слаб възпалителен отговор.

В назалната кухина на плъхове, третирани с амбрисентан при нива на експозиция 3-пъти по-високи от клиничната AUC, е била наблюдавана хиперплазия на назалните кости на етмоидната спирална кост. Хиперплазия на назалните кости не се е наблюдавала при прилагане на амбрисентан при мишки и кучета. При плъхове хиперплазията на назалната спирална кост е бил 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 била 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 били наблюдавани тубулна атрофия на тестисите, която понякога се свързва с аспермия, без граница за безопасност. Промени в тестисите не са били 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 били 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).

При ювенилни плъхове, в периода от 7-ми до 26-ти, 36-ти или 62-ри ден от раждането (съответстващ на периода от новородени до късна юношеска възраст при хора), амбрисентан е прилаган перорално, веднъж дневно, като е установено намаляване на теглото на мозъка (-3 % до -8 %) без настъпване на морфологични или невроповеденчески промени след наблюдавани звуци по време на дишане, апнея и хипоксия. Тези ефекти са настъпили при нива на AUC, които са 1,8 до 7 пъти по-високи от педиатричната експозиция при хора при 10 mg. В друго проучване, при третиране на 5-седмични плъхове (което отговаря на приблизително 8-годишна възраст при хора), е установено понижение на теглото на мозъка само при много висока доза и само при мъжки животни. Наличните неклинични данни не дават възможност да се разбере клиничната значимост на тази находка за деца на възраст под 8 години.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза, (E460)
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол MW 3350/ Полиетилен гликол (E1521)
Талк (E553b)
Алура червено AC (E129)
Лецитин (соя) (E322)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бели PVC/PVDC/ алуминиеви блистери:

Този лекарствен продукт не изисква специална температура на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка на блистера, за да се предпази от светлина.

Прозрачни PVC/PE/PVDC/ алуминиеви блистери:

Този лекарствен продукт не изисква специална температура на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Бели PVC/PVDC/ алуминиеви блистери и/или прозрачни PVC/PE/PVDC/ алуминиеви блистери.

Големина на опаковката: картонени кутии, съдържащи 10, 30 или 60 филмирани таблетки в блистери или 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 филмирани таблетки в еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210046

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

Дата на първо разрешаване: 19.02.2021 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.12.2025 г.

