

 5. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ambrisentan "Sandoz", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31199

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ambrisentan "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Ambrisentan "Sandoz" 5 mg filmovertrukne tabletter*

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan.

*Ambrisentan "Sandoz" 10 mg filmovertrukne tabletter*

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på.

Hver 5 mg tablet indeholder 91,7 mg lactose (som monohydrat).

Hver tablet indeholder 183,4 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

*Ambrisentan "Sandoz" 5 mg filmovertrukne tabletter*

Pink, rund, filmovertrukket tablet på ca. 6,5 mm, der er præget ”5” på den ene side.

*Ambrisentan "Sandoz" 10 mg filmovertrukne tabletter*

Pink, oval, filmovertrukket tablet på ca. 11,4 mm, der er præget ”10” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ambrisentan "Sandoz" er indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder til kombinations­behandling (se pkt. 5.1). Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH associeret med bindevævssygdom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

*Ambrisentan som monoterapi*

Ambrisentan "Sandoz" skal tages oralt. Den sædvanlige initialdosis er 5 mg én gang daglig, som kan øges til 10 mg dagligt afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet.

*Ambrisentan i kombination med tadalafil*

Ved anvendelse i kombination med tadalafil bør Ambrisentan "Sandoz" titreres til 10 mg én gang daglig.

I AMBITION-studiet fik patienterne 5 mg ambrisentan dagligt i de første 8 uger, før de blev titreret op til 10 mg, afhængigt af tolerabilitet (se pkt. 5.1). Ved kombination med tadalafil fik patienterne initialt 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Afhængigt af tolerabiliteten blev tadalafildosis øget til 40 mg efter 4 uger, og ambrisentandosis blev øget til 10 mg efter 8 uger. Flere end 90 % af patienterne kom op på dette dosisniveau. Dosis kunne også nedsættes afhængigt af tolerabilitet.

Begrænsede data tyder på, at brat ophør med ambrisentan ikke er forbundet med *rebound*-forværring af PAH.

Ved administration sammen med ciclosporin A må ambrisentandosis højst være 5 mg én gang daglig, og patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Specielle populationer

*Ældre patienter*

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er kun begrænset erfaring med brug af ambrisentan hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Behandlingen skal derfor indledes med forsigtighed hos disse patienter, og der skal udvises særlig forsigtighed, hvis dosis øges til 10 mg ambrisentan.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Ambrisentan er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Da ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, kan det forventes, at nedsat leverfunktion vil øge eksponeringen (Cmax og AUC) for ambrisentan. Behandling med ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (større end 3 gange øvre normalgrænse (> 3 x ULN (*Upper Limit of Normal*)); se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Ambrisentans sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data (se pkt. 5.3 vedrørende data, der er tilgængelige hos unge dyr).

Administration

Det anbefales, at tabletten synkes hel. Tabletten kan tages med eller uden mad. Det anbefales, at tabletten ikke deles, knuses eller tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).

*Baseline-*værdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferase (ALAT)) > 3 x ULN (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) med og uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risk/benefit-profilen for ambrisentan kan ikke fastslås hos patienter med PAH i WHO-funktionsklasse I, da ambrisentan ikke er undersøgt hos et tilstrækkeligt antal af disse patienter.

Effekten af ambrisentan som monoterapi er ikke fastslået hos patienter med PAH i WHO-funktionsklasse IV. Behandling, som anbefales i sygdommens svære stadier (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forringes.

Leverfunktion

Abnormiteter i leverfunktionen er blevet forbundet med PAH. Tilfælde forenelige med autoimmun hepatitis inklusive mulig eksacerbation af underliggende autoimmun hepatitis, leverskade og forhøjede leverenzymer med mulig sammenhæng med behandlingen er set i forbindelse med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor skal leveraminotransferaserne (ALAT og ASAT) vurderes, før behandling med ambrisentan igangsættes, og behandling må ikke indledes hos patienter med *baseline*-værdier for ALAT og/eller ASAT > 3 x ULN (se pkt. 4.3).

Patienterne skal monitoreres for tegn på leverskade, og månedlig monitorering af ALAT og ASAT anbefales. Hvis en patient udvikler vedvarende, uforklarlig, klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, eller hvis ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse ledsages af tegn eller symptomer på leverskader (f.eks. gulsot), skal ambrisentan seponeres.

Hos patienter, der ikke har kliniske symptomer på leverskade eller gulsot, kan genoptagelse af behandlingen med ambrisentan overvejes, når abnormiteterne i leverenzymerne er forsvundet. Det anbefales at konsultere en leverspecialist.

Hæmoglobinkoncentration

Nedsat hæmoglobinkoncentration og hæmatokrit er blevet forbundet med anvendelse af endotelinreceptorantagonister (ERA’er), herunder ambrisentan. De fleste tilfælde optrådte løbet af de første 4 behandlingsuger, og generelt stabiliseredes hæmoglobin herefter. Middelfaldene i forhold til *baseline* (rangerende fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hæmoglobin­koncentrationerne persisterede i op til 4 år under behandling med ambrisentan i den langvarige, ublindede forlængelse af de pivotale kliniske fase 3-studier. I postmarketing-perioden har der været rapporter om transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling med ambrisentan frarådes hos patienter med klinisk signifikant anæmi. Det anbefales, at hæmoglobin og/eller hæmatokrit måles undervejs i behandlingen med ambrisentan, f.eks. efter 1 måned, 3 måneder og derefter periodisk iht. klinisk praksis. Hvis der ses et klinisk signifikant fald i hæmoglobin eller hæmatokrit, og andre årsager er udelukket, skal det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen. Incidensen af anæmi var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 15 %) sammenlignet med incidensen af anæmi, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 7 % og 11 %).

Væskeretention

Der er set perifere ødemer ved anvendelse af ERA’er, herunder ambrisentan. De fleste tilfælde af perifere ødemer, der blev observeret i kliniske studier med ambrisentan, var lette til moderate, men hos patienter ≥ 65 år kan ødemer forekomme med større hyppighed og være mere alvorlige. Perifere ødemer forekom hyppigere med 10 mg ambrisentan i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.8).

Der er modtaget postmarketing-rapporter om væskeretention, der opstod inden for nogle uger efter påbegyndt behandling med ambrisentan, og som i nogle tilfælde har krævet intervention med diuretikum eller hospitalsindlæggelse for genopretning af væskebalancen eller behandling af dekompenseret hjerteinsufficiens. Hvis patienterne har eksisterende væskeretention, skal denne korrigeres med passende behandling før opstart af ambrisentan.

Hvis der udvikles klinisk signifikant væskeretention under behandling med ambrisentan, med eller uden vægtøgning, skal der foretages en yderligere vurdering for at fastlægge årsagen. Årsagen kan f.eks. være ambrisentan eller eksisterende hjerteinsufficiens, og det skal vurderes, om der kræves specifik behandling eller seponering af ambrisentan. Incidensen af perifere ødemer var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 45 %) sammenlignet med incidensen af perifere ødemer, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 38 % og 28 %). Forekomsten af perifere ødemer var højest inden for den første måned efter behandlingsstart.

Kvinder i den fertile alder

Behandling med Ambrisentan "Sandoz" må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Hvis der er tvivl om, hvilken prævention den enkelte patient skal bruge, bør henvisning til en gynækolog overvejes. Det anbefales, at der tages graviditetstest hver måned under behandlingen med ambrisentan (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af lungeødem er rapporteret i forbindelse med administration af vasodilaterende lægemidler, f.eks. ERA’er, til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Hvis PAH-patienter udvikler akut lungeødem under behandling med ambrisentan, skal muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom derfor overvejes.

Samtidig administration af andre lægemidler

Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjælpestoffer

Ambrisentan "Sandoz"-tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Non-kliniske i*n vitro-* og *in vivo-*undersøgelser har vist, at ambrisentan hverken hæmmer eller fremmer fase I- eller II-lægemiddelmetaboliserende enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Dette tyder på, at ambrisentan ikke ændrer profilen for lægemidler, som metaboliseres af disse pathways.

Ambrisentans potentiale for at inducere CYP3A4-aktivitet er undersøgt hos raske frivillige. Resultaterne tyder på, at ambrisentan ikke har induktiv effekt på CYP3A4-isoenzymet.

Ciclosporin A

Samtidig *steady state*-administration af ambrisentan og ciclosporin A gav en fordobling af ambrisentan-eksponeringen hos raske frivillige. Dette kan skyldes ciclosporin A’s hæmning af transportører og metaboliske enzymer, som er involveret i ambrisentans farmakokinetik. Ambrisentandosis skal derfor begrænses til 5 mg én gang dagligt, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Gentagne doser ambrisentan har ingen indvirkning på eksponeringen for ciclosporin A, og dosisjustering af ciclosporin er ikke påkrævet.

Rifampicin

Samtidig administration af rifampicin (en hæmmer af organisk anion-transporterende polypeptid [OATP], en stærk CYP3A- og 2C19-inducer samt inducer af P-glykoprotein (P-gp) og uridindifosfat-glukuronosyl-transferaser [UGT’er]) er blevet kædet sammen med en forbigående stigning (omtrent en fordobling) i eksponeringen for ambrisentan efter første dosis hos raske frivillige personer. På dag 8 har *steady state*-administration af rifampicin dog ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for ambrisentan. Patienter i ambrisentanbehandling skal nøje overvåges, når rifampicinbehandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehæmmere

Samtidig administration af ambrisentan og en fosfodiesterasehæmmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge substrater af CYP3A4), til raske frivillige påvirkede ikke farmakokinetikken af fosfodiesterasehæmmeren eller ambrisentan signifikant (se pkt. 5.2).

Andre målrettede PAH-behandlinger

Ambrisentans virkning og sikkerhed ved administration sammen med anden PAH-behandling (f.eks. prostanoider og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer) er ikke specifikt undersøgt i kontrollerede kliniske studier med PAH-patienter (se pkt. 5.1). Baseret på data fra den kendte biotransformation forventes ingen specifikke lægemiddelinteraktioner med opløselige guanylatcyklase-stimulatorer eller prostanoider (se pkt. 5.2). Der er dog ikke foretaget specifikke lægemiddelinteraktionsstudier med disse lægemidler, og forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration.

Orale antikonceptiva

I et klinisk studie med raske personer påvirkede *steady state*-dosering (10 mg ambrisentan én gang dagligt) ikke signifikant enkeltdosis-farmakokinetikken af et oralt kombinations-antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol og norethindron (se pkt. 5.2). På baggrund af dette farmakokinetikstudie forventes ambrisentan ikke at påvirke eksponeringen for antikonceptionsmidler indeholdende østrogen eller progestogen signifikant.

Warfarin

I en undersøgelse med raske frivillige påvirkede ambrisentan ikke *steady state*-farmakokinetikken og antikoagulationsaktiviteten af warfarin (se pkt. 5.2). Warfarin havde heller ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken af ambrisentan. Ambrisentan havde heller ingen samlet virkning på den ugentlige dosis af warfarinantikoagulant, protrombintid (PT) og *international normalized ratio* (INR) hos patienterne.

Ketoconazol

*Steady state*-administration af ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede ikke i en klinisk signifikant stigning i eksponeringen for ambrisentan (se pkt. 5.2).

Ambrisentans virkning på xenobiotiske transportører

Ved klinisk relevante koncentrationer har ambrisentan *in vitro* ingen hæmmende effekt på humane transportører, herunder P-glykoprotein (P-gp), brystcancerresistensprotein (BCRP), *multidrug*-resistensprotein 2 (MRP2), galdesalteksportpumpe (BSEP), organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for P-gp-medieret effluks.

*In vitro*-studier i rotte-hepatocytter har desuden vist, at ambrisentan ikke inducerede ekspression af P-gp, BSEP eller MRP2.

*Steady state*-administration af ambrisentan til raske frivillige havde ingen klinisk relevant virkning på enkeltdosis-farmakokinetikken af digoxin (et substrat for P-gp) (se pkt. 5.2).

**4.6 Graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Behandling med ambrisentan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger en negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Det anbefales, at der tages en graviditetstest hver måned under behandlingen med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist, at ambrisentan er teratogent. Der er ingen erfaring hos mennesker.

Kvinder, der behandles med ambrisentan, skal informeres om risikoen for fosterskader, og anden behandling skal igangsættes, hvis kvinden bliver gravid (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ambrisentan udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt i dyrestudier, om ambrisentan udskilles i mælk. Amning er derfor kontraindiceret hos patienter, der tager ambrisentan (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Udviklingen af testikeltubulær atrofi hos dyr er blevet forbundet med kronisk indgift af ERA’er, herunder ambrisentan (se pkt. 5.3). I studiet ARIES-E blev der ikke fundet klart bevis for en skadelig virkning af længerevarende eksposition for ambrisentan på sædtallet, men kronisk administration af ambrisentan blev sat i forbindelse med ændringer i markører for spermatogenese. Et fald i plasmakoncentrationen af inhibin-B og en øget plasmakoncentration af FSH blev observeret. Virkningen på fertiliteten hos mænd kendes ikke, men en ugunstig påvirkning af spermatogenesen kan ikke udelukkes. I kliniske studier er kronisk administration af ambrisentan ikke blevet forbundet med en ændring i plasma-testosteron.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ambrisentan påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og ambrisentans bivirkningsprofil (såsom hypotension, svimmelhed, asteni og træthed) skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder (se pkt. 4.8). Patienten skal være klar over, hvordan de kan blive påvirket af ambrisentan, før de kører bil og betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Ambrisentans sikkerhed er undersøgt som monoterapi og/eller i kombination i kliniske studier med flere end 1.200 patienter med PAH (se pkt. 5.1). Bivirkningerne, som blev identificeret fra 12-ugers placebokontrollerede kliniske studiedata, er listet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Information fra længerevarende, ikke-placebo­kontrollerede studier (ARIES-E og AMBITION (kombination med tadalafil)) er også inkluderet nedenfor. Ingen tidligere ukendte bivirkninger blev identificeret ved langtidsbehandling eller ved kombination af ambrisentan med tadalafil. Ved længere tids observation i ukontrollerede studier (middelobservation på 79 uger) svarede sikkerhedsprofilen til den, der blev set i korttidsstudierne. Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning er også medtaget.

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med ambrisentan, var perifert ødem, væskeretention og hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne). Den høje dosis (10 mg) var associeret med en højere bivirkningshyppighed, og perifere ødemer havde tendens til at være mere alvorlige hos patienter ≥ 65 år i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Hyppigheden defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). For dosisrelaterede bivirkninger afspejler hyppighedskategorien den høje dosis af ambrisentan. Hyppighedskategorierne tager ikke højde for andre faktorer, såsom varierende studielængde, forud eksisterende tilstande og patientkarakteristika ved *baseline*. De bivirkningshyppigheder, der er baseret på erfaring fra kliniske studier, afspejler ikke nødvendigvis den hyppighed, der ses i normal klinisk praksis. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er med de mest alvorlige først.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ambrisentan(ARIES-C og post-marketing) | Ambrisentan (AMBITION og ARIES-E) | Kombination med tadalafil (AMBITION) |
| ***Blod og lymfesystem*** |
| Anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit) | Almindelig1 | Meget almindelig | Meget almindelig |
|  |  |
| ***Immunsystemet*** |
| Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, udslæt, kløe) | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
|  |
| ***Nervesystemet*** |
| Hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne) | Meget almindelig2 | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Svimmelhed | Almindelig3 | Meget almindelig | Meget almindelig |
|  |
| ***Øjne*** |
| Sløret syn, nedsat syn | Ikke kendt4 | Almindelig | Almindelig |
|  |
| ***Øre og labyrint*** |
| Tinnitus | IR | IR | Almindelig |
| Pludseligt høretab | IR | IR | Ikke almindelig |
|  |  |  |  |
| ***Hjerte*** |
| Hjerteinsufficiens | Almindelig5 | Almindelig | Almindelig |
| Palpitationer | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
|  |
| ***Vaskulære sygdomme*** |
| Hypotension | Almindelig3 | Almindelig | Almindelig |
| *Flushing* | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Synkope | Ikke almindelig3 | Almindelig | Almindelig |
|  |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |
| Epistaxis | Almindelig3 | Almindelig | Almindelig |
| Dyspnø | Almindelig3, 6 | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Kongestion i øvre luftveje (f.eks. næse, sinus), sinuitis, nasopharyngitis, rhinitis | Almindelig7 |  |  |
| Nasopharyngitis |  | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Sinuitis, rhinitis |  | Almindelig | Almindelig |
| Nasal kongestion |  | Meget almindelig | Meget almindelig |
|  |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Kvalme, opkastning, diarré | Almindelig3 |  |  |
| Kvalme |  | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Opkastning |  | Almindelig | Meget almindelig |
| Diarré |  | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Abdominalsmerter | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Obstipation | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
|  |
| ***Lever og galdeveje*** |
| Leverskade (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig3, 8 | IR | IR |
| Autoimmun hepatitis (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig3, 8 | IR | IR |
| Aminotransferasestigning | Almindelig3 | IR | IR |
|  |
| ***Hud og subkutane væv*** |
| Udslæt | IR | Almindelig9 | Almindelig9 |
|  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |
| Perifert ødem, væskeretention | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Smerter/ubehag i brystet | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Asteni | Almindelig3 | Almindelig | Almindelig |
| Udmattelse | Almindelig3 | Meget almindelig | Meget almindelig |

IR – ikke rapporteret

1 Se afsnittet ”*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*”.

2 Hyppigheden af hovedpine var højere med 10 mg ambrisentan.

3 Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning: hyppighederne er baseret på erfaringer fra placebokontrollerede kliniske studier.

4 Data fra rutinemæssig lægemiddelovervågning.

5 De fleste tilfælde af hjerteinsufficiens var forbundet med væskeretention. Data kommer fra rutinemæssig lægemiddelovervågning, hyppighederne er baseret på statistisk modellering af data fra placebokontrollerede kliniske studier.

6 Tilfælde af forværret dyspnø af ukendt ætiologi er set kort efter behandlingsstart med ambrisentan.

7 Hyppigheden af tilstoppet næse under behandling med ambrisentan var dosisafhængig.

8 Tilfælde af autoimmun hepatitis, inklusive tilfælde af eksacerbation af autoimmun hepatitis, og leverskade er set under behandling med ambrisentan.

9 Udslæt inkluderer erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lavt hæmoglobin*

I postmarketing-perioden er der rapporteret tilfælde af transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.4). Forekomsten af lavt hæmoglobin (anæmi) var højere med 10 mg ambrisentan. Igennem de 12-ugers placebokontrollerede kliniske fase 3-studier faldt middelhæmoglobinkoncentrationerne hos patienterne i ambrisentan-grupperne. Faldene blev fundet så tidligt som i uge 4 (fald på 0,83 g/dl). Middelændringerne i forhold til *baseline* så ud til at stabiliseres i løbet af de efterfølgende 8 uger. I alt 17 patienter (6,5 %) i ambrisentan-gruppen havde et fald i hæmoglobin, som var ≥ 15 % i forhold til *baseline,* og som faldt til under normalgrænsen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ingen erfaring med ambrisentan i større doser end 10 mg/dag til PAH-patienter. Hos raske frivillige blev der i forbindelse med enkeltdoser på 50 og 100 mg (5-10 gange den maksimalt anbefalede dosis) set hovedpine, rødmen, svimmelhed, kvalme og tilstopning af næsen.

På grund af virkningsmekanismen kan en overdosis af ambrisentan resultere i hypotension (se pkt. 5.3). I tilfælde af udtalt hypotension kan det være nødvendigt med aktiv hjertekarstøtte. Der findes ingen specifik antidot.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 02 KX 02. Antihypertensiva, andre antihypertensiva.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Ambrisentan er en oralt aktivt ERA i propionsyreklassen, som er selektiv for endotelin A-receptoren (ETA). Endotelin spiller en signifikant rolle i patofysiologien for PAH.

* Ambrisentan er en potent (Ki 0,016 nM) og højselektiv ETA-antagonist (ca. 4.000 gange mere selektiv over for ETA end over for ETB).
* Ambrisentan blokerer ETA-receptor-undertypen, som hovedsagelig findes på karrenes glatte muskelceller og på hjertemyocytter. Blokeringen forhindrer endotelin-medieret aktivering af ”*second messenger*”-systemer, der ellers ville resultere i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.
* Ambrisentans selektivitet over for ETA-receptoren frem for ETB-receptoren forventes at medføre bevaret ETB-receptor-medieret produktion af vasodilatatorerne nitrogenoxid og prostacyklin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, pivotale fase 3-multicenterstudier (ARIES-1 og -2). ARIES-1 omfattede 201 patienter og sammenlignede 5 mg og 10 mg ambrisentan med placebo. ARIES-2 omfattede 192 patienter og sammenlignede 2,5 mg og 5 mg ambrisentan med placebo. I begge studier blev ambrisentan tilføjet til patienternes støttende/bagvedliggende behandling, som kunne omfatte en kombination af digoxin, antikoagulantia, diuretika, oxygen og vasodilatatorer (kalciumkanalblokkere, ACE-hæmmere). De patienter, der indgik i studiet, havde IPAH eller PAH associeret med bindevævssygdom (PAH-CTD). Hovedparten af patienterne havde symptomer i WHO-funktionsklasse II (38,4 %) eller III (55,0 %). Patienter med forud eksisterende leversygdom (cirrose eller klinisk signifikant forhøjede aminotransferaser) og patienter, som var i anden målrettet behandling for PAH (f.eks. prostanoider), blev udelukket. Hæmodynamiske parametre blev ikke vurderet i disse studier.

For fase 3-studierne blev det primære endepunkt defineret som forbedring i funktionskapaciteten ved 6 minutters gang (6MWD) i forhold til *baseline* efter 12 ugers behandling. I begge studier resulterede behandling med ambrisentan, uanset dosis, i en signifikant forbedring af 6MWD.

For 5 mg-gruppen i ARIES-1 og -2 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger henholdsvis 30,6 m (95 % CI: 2,9 til 58,3; p = 0,008) og 59,4 m (95 % CI: 29,6 til 89,3; p < 0,001) sammenlignet med *baseline*. For 10 mg-gruppen i ARIES-1 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger 51,4 m (95 % CI: 26,6 til 76,2; p < 0,001).

Der blev gennemført en præspecificeret kombinationsanalyse af fase 3-studierne (ARIES-C). Den placebojusterede middelforbedring i 6MWD var 44,6 m med 5 mg-dosen (95 % CI: 24,3 til 64,9; p < 0,001) og 52,5 m med 10 mg-dosen (95 % CI: 28,8 til 76,2; p < 0,001).

ARIES-2 viste, at ambrisentan (kombineret dosis-gruppe) i signifikant grad udsatte tiden til klinisk forværring af PAH sammenlignet med placebo (p < 0,001). Hazard-ratioen viste en reduktion på 80 % (95 % CI: 47 % til 92 %). Klinisk forværring blev defineret som dødsfald, lungetransplantation, indlæggelse pga. PAH, atrieseptostomi, tilføjelse af endnu et lægemiddel til behandling af PAH samt kriterierne for udtræden før tid. I gruppen, der blev behandlet med kombineret dosis, blev der observeret en statistisk signifikant stigning (3,41 ± 6,96) i den fysiske funktionsskala på helbredsskemaet SF-36 sammenlignet med placebo (-0,20 ± 8,14; p = 0,005). 12 ugers behandling med ambrisentan medførte en statistisk signifikant forbedring på Borgs dyspnøskala (BDI) (placebojusteret BDI på -1,1 (95 % CI: -1,8 til -0,4; p = 0,019; kombineret dosis-gruppe)).

Langtidsdata

Patienterne, der indgik i ARIES-1 og -2, var egnede til at indgå i et længerevarende, ublindet forlængelsesstudie, ARIES-E (n = 383). Den kombinerede middeleksponering var på ca. 145 ± 80 uger, og den maksimale eksponering var på ca. 295 uger. De vigtigste primære endepunkter i dette studie var forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med langvarig eksponering for ambrisentan, inklusive serum-LFT’er. De sikkerhedsmæssige fund, der blev observeret ved langvarig eksponering for ambrisentan i dette studie, var generelt i overensstemmelse med de resultater, der blev set i de 12-ugers placebokontrollerede studier.

Hos de personer, der fik ambrisentan (gruppe med kombineret ambrisentan-dosering), var den observerede sandsynlighed for overlevelse efter 1, 2 og 3 år hhv. 93 %, 85 % og 79 %.

I et ublindet studie (AMB222) blev ambrisentan undersøgt hos 36 patienter til vurdering af forekomst af øgede serumaminotransferasekoncentrationer hos patienter, som tidligere var ophørt med anden ERA-behandling pga. abnormiteter i aminotransferase. Efter en middelbehandlingstid på 53 uger med ambrisentan havde ingen af de inkluderede patienter et bekræftet serum-ALAT > 3 x ULN, som krævede permanent ophør med behandlingen. I løbet af den tid var 50 % af patienterne skiftet fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den kumulative forekomst af abnormiteter i serumaminotransferase > 3 x ULN for alle fase 2- og fase 3-studierne (inkl. respektive ublindede forlængelser) var 17 ud af 483 personer i løbet af en middel eksponeringsvarighed på 79,5 uger. Dette svarer til en hyppighed på 2,3 hændelser pr. 100 patientår på ambrisentan. I ARIES-E, et langvarigt, ublindet forlængelsesstudie, var der en risiko på 3,9 % for udvikling af serumaminotranferasestigninger > 3 x ULN inden for 2 år hos de patienter, der blev behandlet med ambrisentan.

Anden klinisk information

I et fase 2-studie (AMB220) blev der efter 12 uger observeret forbedrede hæmodynamiske parametre hos patienter med PAH (n = 29). Behandling med ambrisentan resulterede i en stigning i middel hjerteminutvolumen, et fald i middel lungearterietryk og et fald i middel pulmonal vaskulær resistens.

Der er rapporteret om fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i forbindelse med ambrisentanbehandling. I placebokontrollerede kliniske studier af 12 ugers varighed var det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryksfald fra *baseline* til afslutning af behandlingen på hhv. 3 mmHg og 4,2 mmHg. Middelfaldene i det systoliske og diastoliske blodtryk varede ved i op til 4 år under behandling med ambrisentan i det langvarige, ublindede ARIES-E-studie.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med raske frivillige blev kombinationen af ambrisentan og sildenafil undersøgt. Der sås ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken af hverken ambrisentan eller sildenafil, og kombinationen blev tålt godt. Antallet af patienter, der fik ambrisentan og sildenafil samtidig i ARIES-E og AMB222, var henholdsvis 22 patienter (5,7 %) og 17 patienter (47 %). Der var ingen yderligere problemer med sikkerhed hos disse patienter.

Klinisk virkning ved kombination med tadalafil

For at vurdere virkningen af initial kombination af ambrisentan og tadalafil *vs.* monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil alene blev der udført et dobbeltblindet, hændelsesdrevet fase 3-*outcome-*multicenterstudie med aktiv komparator (AMB112565/AMBITION) hos 500 behandlingsnaive PAH-patienter, der blev randomiseret 2:1:1. Ingen patienter fik placebo som monoterapi. Den primære analyse omfattede kombinationsgruppen *vs.* de puljede monoterapigrupper. Der blev også foretaget supporterende sammenligninger af kombinationsbehandlingsgruppen *vs.* de individuelle monoterapigrupper. Patienter med signifikant anæmi, væskeretention eller sjældne nethindesygdomme blev ekskluderet i henhold til investigators kriterier. Patienter med ALAT- og ASAT-værdier > 2 x ULN ved *baseline* blev også ekskluderet.

Ved *baseline* var 96 % af patienterne naive over for enhver tidligere PAH-specifik behandling, og mediantiden fra diagnose til inklusion i studiet var 22 dage. Patienterne blev initieret på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil og blev titreret op til 40 mg tadalafil ved uge 4 og 10 mg ambrisentan ved uge 8, medmindre der var tolerabilitetsproblemer. Den mediane dobbeltblindede behandlingsvarighed for kombinationsbehandling var længere end 1,5 år.

Det primære endepunkt var tiden til første tilfælde af klinisk behandlingssvigt, defineret som:

* død, eller
* hospitalsindlæggelse for forværring af PAH,
* sygdomsprogression,
* utilfredsstillende langvarigt klinisk respons.

Gennemsnitsalderen af alle patienter var 54 år (standardafvigelse 15; interval 18-75 år). Patienternes WHO-FC ved *baseline* var II (31 %) og III (69 %). Idiopatisk eller hereditær PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (56 %), efterfulgt af PAH som følge af bindevævssygdomme (37 %), PAH associeret med lægemidler og toksiner (3 %), korrigeret simpel kongenital hjertesygdom (2 %) og hiv (2 %). Patienter med WHO-FC II og III havde en gennemsnitlig 6MWD på 353 meter ved *baseline*.

Effektendepunkter

Kombinationsbehandling resulterede i en 50 % reduktion i risikoen (*hazard ratio* [HR] 0,502; 95 % CI: 0,348 til 0,724; p = 0,0002) for det sammensatte endepunkt for klinisk behandlingssvigt inden det afsluttende vurderingsbesøg ved sammenligning med den puljede monoterapi-gruppe (figur 1 og tabel 1). Behandlingseffekten blev drevet af en reduktion på 63 % i hospitalsindlæggelser ved kombinationsbehandling, der blev opnået tidligt, og som blev fastholdt. Virkningen af kombinationsbehandling på det primære endepunkt var konsistent ved sammenligning med de individuelle monoterapigrupper og på tværs af subgrupper med alder, etnisk oprindelse, geografisk oprindelse, ætiologi (IPAH/hPAH og PAH-CTD). Virkningen var signifikant for både FC II- og FC III-patienter.

**Figur 1**



**Tabel 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ambrisentan + tadalafil (N=253)** | **Monoterapi puljet (N=247)** | **Ambrisentan-monoterapi (N=126)** | **Tadalafil-monoterapi (N=121)** |
| **Varighed til første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)** |
| Klinisk behandlingssvigt, antal (%) | 46 (18 %) | 77 (31 %) | 43 (34 %) | 34 (28 %) |
| *Hazard ratio* (95 % CI) |  | 0,502(0,348–0,724) | 0,477(0,314–0,723) | 0,528(0,338–0,827) |
| P-værdi, Log-rank-test |  | 0,0002 | 0,0004 | 0,0045 |
| **Komponent som første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)** |
| Død (alle årsager) | 9 (4 %) | 8 (3 %) | 2 (2 %) | 6 (5 %) |
| Hospitalsindlæggelse for forværret PAH | 10 (4 %) | 30 (12 %) | 18 (14 %) | 12 (10 %) |
| Sygdomsprogression | 10 (4 %) | 16 (6 %) | 12 (10 %) | 4 (3 %) |
| Utilfredsstillende langvarigt klinisk respons | 17 (7 %) | 23 (9 %) | 11 (9 %) | 12 (10 %) |
| **Varighed til første hospitalsindlæggelse for forværret PAH (evalueret)** |
| Første hospitalsindlæggelse, antal (%) | 19 (8 %) | 44 (18 %) | 27 (21 %) | 17 (14 %) |
| *Hazard ratio* (95 % CI) |  | 0,372 | 0,323 | 0,442 |
| P-værdi, Log-rank-test |  | 0,0002 | <0,0001 | 0,0124 |

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter testet:

**Tabel 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sekundære endepunkter (ændring fra *baseline* til uge 24) | **Ambrisentan****+ tadalafil** | **Monoterapi puljet** | Difference og konfidensinterval | p-værdi |
| NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretisk peptid)(% reduktion) | -67,2 | -50,4 | % difference -33,8;95 % CI:-44,8; -20,7 | P < 0,0001 |
| % forsøgspersoner, som opnåede tilfredsstillende klinisk respons ved uge 24 | 39 | 29 | Odds ratio 1,56;95 % CI:1,05; 2,32 | P = 0,026 |
| 6MWD(meter, median ændring) | 49,0 | 23,8 | 22,75 m;95 % CI:12,00; 33,50 | P < 0,0001 |

Idiopatisk pulmonal fibrose

Der er udført et studie med 492 patienter (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvoraf 11 % havde sekundær pulmonal hypertension (WHO-gruppe 3). Studiet blev imidlertid stoppet tidligt, efter at det blev fastslået, at studiet ikke kunne nå det primære endepunkt for effekt (ARTEMIS-IPF-studiet). 90 tilfælde (27 %) af IPF-progression (inklusive respiratorisk betingede hospitalsindlæggelser) eller død blev set i ambrisentangruppen sammenlignet med 28 tilfælde (17 %) i placebogruppen. Ambrisentan er derfor kontraindiceret hos patienter med IPF med eller uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ambrisentan absorberes hurtigt hos mennesker. Efter oral administration ses maksimal plasmakoncentration (Cmax) af ambrisentan typisk ca. 1,5 timer efter indgift ved både faste og sammen med mad. Cmax og arealet under plasmakoncentations-tidskurven (AUC) stiger dosisproportionalt over hele det terapeutiske interval. *Steady state* nås generelt efter 4 dage med gentagen dosering.

Et studie af indvirkningen af mad hos raske frivillige, som fik ambrisentan under henholdsvis faste og sammen med et måltid med højt fedtindhold, viste, at Cmax faldt 12 %, mens AUC var uændret. Dette fald i peak-koncentrationen er ikke klinisk signifikant, og ambrisentan kan derfor tages med eller uden mad.

Fordeling

Ambrisentan er stærkt bundet til plasmaproteiner. *In vitro*-plasmaproteinbindingen for ambrisentan var gennemsnitligt 98,8 % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,2-20 mikrogram/ml.

Ambrisentan bindes primært til albumin (96,5 %) og i mindre grad til alfa1-syre-glykoprotein.

Fordelingen af ambrisentan i de røde blodlegemer er lav med et middel forhold mellem blod og plasma på henholdsvis 0,57 og 0,61 hos mænd og kvinder.

Biotransformation

Ambrisentan er et non-sulfonamid (propionsyre)-ERA.

Ambrisentan bliver glukuronideret via adskillige UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S), og derved dannes ambrisentan-glukuronid (13 %). Ambrisentan gennemgår også oxidativ metabolisme, hovedsagelig vha. CYP3A4 og i mindre grad CYP3A5 og CYP2C19. Herved dannes 4-hydroxymethyl-ambrisentan (21 %), som yderligere glukuronideres til 4-hydroxymethyl-ambrisentan-glukuronid (5 %). Bindingsaffiniteten til den menneskelige endotelin-receptor er 65 gange mindre for 4-hydroxymethyl-ambrisentan end for ambrisentan. 4-hydroxymethyl-ambrisentan forventes derfor ikke at bidrage til ambrisentans farmakologiske aktivitet i de koncentrationer, der ses i plasma (ca. 4 % i forhold til oprindelig ambrisentan).

*In vitro-*data indikerer, at ambrisentan ved 300 µM resulterede i mindre end 50 % hæmning af UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (op til 30 %) eller af CYP-enzymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (op til 25 %). *In vitro* har ambrisentan ingen hæmmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante koncentrationer, herunder Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Endvidere inducerede ambrisentan ikke ekspression af MRP2, P-gp eller BSEP i rotte-hepatocytter. Samlet set antyder *in vitro-*data, at ambrisentan ikke kan forventes at have en effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller CYP-enzymerne 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP ved klinisk relevante koncentrationer (plasma-Cmax op til 3,2 µM).

Virkningen af *steady state-*ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken og farmakodynamikken af en enkelt dosis warfarin (25 mg) (målt vha. PT og INR) blev undersøgt hos 20 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmakodynamikken af warfarin. På samme måde påvirker samtidig administration af warfarin ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virkningen af 7 dages indgift af sildenafil (20 mg tre gange daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan, og virkningen af 7 dages indgift af ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis sildenafil blev undersøgt hos 19 raske frivillige. Med undtagelse af en 13 % stigning i Cmax for sildenafil efter samtidig administration af ambrisentan var der ingen ændringer i de farmakokinetiske parametre for hverken sildenafil, N-desmethyl-sildenafil eller ambrisentan. Den lette stigning i Cmax for sildenafil anses ikke for klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Virkningen af ambrisentan ved *steady state* (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis tadalafil, og virkningen af tadalafil ved *steady state* (40 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan blev undersøgt hos 23 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af tadalafil. På samme måde påvirker samtidig administration af tadalafil ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virkningen af gentagne doser ketoconazol (400 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan på 10 mg blev undersøgt hos 16 raske frivillige. Eksponeringen for ambrisentan blev målt vha. AUC(0-inf) og Cmax, og der sås en stigning på henholdsvis 35 % og 20 %. Denne ændring i eksponering forventes ikke at have klinisk relevans, og ambrisentan kan derfor administreres samtidigt med ketoconazol.

Virkningen af gentagen indgift af ciclosporin (100-150 mg to gange daglig) på *steady state*-farmakokinetikken af ambrisentan (5 mg én gang daglig) og virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (5 mg én gang daglig) på *steady state*-farmakokinetikken af ciclosporin A (100-150 mg to gange daglig) blev undersøgt hos raske frivillige. Cmax og AUC(0–t) for ambrisentan blev forøget (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig administration af flere doser ciclosporin A. Baseret på disse ændringer skal doseringen af ambrisentan begrænses til 5 mg én gang daglig, når det administreres samtidigt med ciclosporin A (se pkt. 4.2). Administration af multiple doser ambrisentan har imidlertid ingen klinisk relevant virkning på ciclosporin A-eksponeringen, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

Virkningen på *steady state*-farmakokinetikken af ambrisentan (10 mg én gang daglig) efter akutte og gentagne doser rifampicin (600 mg én gang daglig) er undersøgt hos raske frivillige personer. Efter initiale doser rifampicin er der set en forbigående forøgelse af ambrisentans AUC(0–τ) (121 % og 116 % efter henholdsvis første og anden dosis rifampicin), formodentlig forårsaget af en rifampicin-medieret OATP-hæmning. Efter administration af multiple doser rifampicin var der dog ingen klinisk relevant virkning på ambrisentan-eksponeringen på dag 8. Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkningen af gentagen indgift af ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken af enkeltdoser digoxin blev undersøgt hos 15 raske frivillige. Multiple doser ambrisentan resulterede i lette stigninger i digoxin AUC0-last og lavpunktskoncentrationer samt en 29 % stigning i digoxins Cmax. Stigningen i digoxin-eksponering ved multiple doser ambrisentan anses ikke for klinisk relevant, og der kræves ingen dosisjustering af digoxin (se pkt. 4.5).

Virkningen af 12 dages behandling med ambrisentan (10 mg én gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis oralt antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol (35 μg) og norethindron (1 mg) blev undersøgt hos raske frivillige kvinder. Cmax og AUC(0–∞) var let nedsat for ethinylestradiol (hhv. 8 % og 4 %) og let forøget for norethindron (hhv. 13 % og 14 %). Disse ændringer i eksponeringen for ethinylestradiol eller norethindron var små og vil sandsynligvis ikke være klinisk signifikante (se pkt. 4.5).

Elimination

Ambrisentan og dets metabolitter udskilles primært med galden efter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Efter oral indgift genfindes ca. 22 % af den indgivne dosis i urinen, hvoraf 3,3 % er uændret ambrisentan. Plasmaeliminationshalveringstiden hos mennesker varierer fra 13,6 til 16,5 timer.

Særlige populationer

Ud fra resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse med raske frivillige og patienter med PAH var farmakokinetikken af ambrisentan ikke signifikant påvirket af køn og alder (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Ambrisentan metaboliseres eller udskilles ikke i signifikant grad via nyrerne. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kreatininclearance er en statistisk signifikant kovariant, der påvirker den orale clearance af ambrisentan. Men størrelsesordenen i faldet i oral clearance er beskeden (20-40 %) hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og det er derfor usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, og det forventes derfor, at nedsat leverfunktion kan øge eksponeringen (Cmax og AUC) af ambrisentan. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den orale clearance falder med stigende bilirubin-niveauer. Størrelsesordenen af virkningen af bilirubin er dog beskeden (sammenlignet med den typiske patient med en bilirubin på 0,6 mg/dl ville en patient med en forhøjet bilirubin på 4,5 mg/dl have ca. 30 % lavere oral clearance af ambrisentan). Ambrisentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede niveauer af leveraminotransferaser (> 3 x ULN) (se pkt. 4.3 og 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

På grund af ERA-klassens primære farmakologiske virkning kan en enkelt stor dosis af ambrisentan (dvs. en overdosis) sænke blodtrykket og muligvis forårsage hypotension og symptomer relateret til vasodilatation.

Det er ikke vist, at ambrisentan hæmmer galdesyretransporten eller er åbenlyst hepatotoksisk.

Efter kronisk administration er der set inflammation og ændringer i næsehulens epitel hos gnavere ved eksponeringer under det terapeutiske niveau hos mennesker. Hos hunde sås lette inflammatoriske reaktioner efter kronisk administration af høje doser ambrisentan med eksponeringer, der var over 20 gange højere end hos patienter.

Næsebenshyperplasi af næsemuslingerne er set i næsehulen hos rotter, der var blevet behandlet med ambrisentan ved eksponeringer på 3 gange det kliniske AUC. Næsebenshyperplasi er ikke set efter administration af ambrisentan til mus og hunde. Hos rotter er hyperplasi af næsemuslingerne en anerkendt reaktion på nasal inflammation ud fra erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved test med høje koncentrationer i pattedyrsceller *in vitro*. Der sås ingen tegn på mutagen eller genotoksisk virkning af ambrisentan i bakterier eller i to *in vivo*-gnaverstudier.

To års orale studier hos rotter og mus viste ingen evidens for karcinogent potentiale. Der sås en lille stigning i fibroadenomer i brystet, en benign tumor, men kun hos hanrotter, som havde fået den højeste dosis. Den systemiske eksponering for ambrisentan hos hanrotter ved denne dosis (baseret på *steady state-*AUC) var 6-dobbelt i forhold til, hvad der blev set efter den kliniske dosis på 10 mg/dag.

Testikeltubulær atrofi, som lejlighedsvis var forbundet med aspermi, blev set i studier af toksicitet efter gentagne doser og fertilitet hos hanrotter og -mus uden sikkerhedsmargin. Testikelændringer var ikke helt normaliseret i de vurderede perioder uden indgift. Men der sås ingen testikelændringer i hundestudier af op til 39 ugers varighed ved en eksponering, der var 35 gange højere end hos mennesker ud fra AUC. Der sås ingen effekt på sædcellemotiliteten hos hanrotter ved nogen af de testede ambrisentandoser (op til 300 mg/kg/dag). Der blev set en lille reduktion (< 10 %) i procentdelen af morfologisk normale sædceller ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (> 9 gange klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Ambrisentans virkning på fertiliteten hos mænd kendes ikke.

Det er vist, at ambrisentan er teratogent hos rotter og kaniner. Abnormiteter i underkæbe, tunge og/eller gane sås ved alle testede doser. Desuden viste rottestudiet en øget forekomst af interventrikulære septumdefekter, defekter i kroppens centrale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, forbening af basisphenoid-knoglen samt forekomst af umbilikalarterien på venstre side af urinblæren i stedet for på højre side. Der er mistanke om, at alle ERA’er er teratogene.

Indgift af ambrisentan til hunrotter fra sidst i graviditeten til og med diegivning forårsagede bivirkninger på moderens adfærd, nedsat overlevelse hos afkommet og nedsættelse af reproduktionsevnen hos afkommet (med observation af små testikler ved obduktion) ved eksponering på 3 gange AUC ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Hos unge rotter, som fik administreret ambrisentan oralt en gang dagligt på dag 7 til 26, 36 eller 62 postnatalt, forekom et fald i hjernevægt (-3 % til -8 %) uden morfologiske eller neurobehaviorale ændringer, efter at åndedrætslyd, apnø og hypoxi blev observeret. Dette forekom, ved eksponering på ca. 1,8 til 7 gange den humane pædiatriske eksponering ved 10 mg (alder 9 til 15 år), baseret på AUC. Den kliniske relevans af dette fund for den pædiatriske population er ikke fuldt ud forstået.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Polyethylenglycol

Talcum

Jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Ambrisentan "Sandoz" tabletter fås i blisterkort/enkeltdosisblisterkort af PVC/PVDC eller PVC/PE/PVDC, der er lukket med aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 10 eller 30 filmovertrukne tabletter i blisterkort eller 10x1 eller 30x1 filmovertrukne tabletter i enkeltdosisblisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 61196

10 mg: 61197

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. oktober 2020