

6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ambrisentan "Teva", filmovertrukne tabletter**

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

31186

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ambrisentan "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan.

10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

- Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder ca. 75 mg lactose (som monohydrat) og 0,1 mg lecithin (soja) (E322).

- Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder ca. 150 mg lactose (som monohydrat) og 0,2 mg lecithin (soja) (E322).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, aflange filmovertrukne tabletter, ca. 8×4 mm i størrelse, med "5" præget på den ene side og "405" på den anden side.

10 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, aflange filmovertrukne tabletter, ca. 11×5,1 mm i størrelse, med "10" præget på den ene side og "406" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Ambrisentan "Teva" er indiceret til behandling af PAH hos unge og børn (i alderen 8 til 18 år) med WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder også til kombinationsbehandling. Der er påvist effekt ved IPAH, arvelig, korrigeret kongenital og ved PAH associeret med bindevævssygdom (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

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

**Dosering**

Voksne

*Ambrisentan som monoterapi*

Ambrisentan "Teva" skal tages oralt med en sædvanlig initialdosis på 5 mg en gang daglig, som kan øges til 10 mg daglig afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet.

*Ambrisentan i kombination med tadalafil*

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

I AMBITION-studiet fik patienterne 5 mg ambrisentan daglig 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 forværret tilbagefald af PAH.

*Ambrisentan i kombination med ciclosporin A*

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

Pædiatriske patienter i alderen 8 til 18 år

*Ambrisentan monoterapi eller i kombination med andre PAH terapier*

Ambrisentan "Teva" skal tages oralt ifølge doseringsregimet beskrevet nedenunder.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kropsvægt (kg) | Daglig initial dosis (mg) | Efterfølgende daglige titreringsdosis (mg)a |
| ≥50 | 5 | 10 |
| ≥35 to <50 | 5 | 7,5 |
| ≥20 to <35 | 2,5 | 5 |
| a = afhængig af klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 5.1) | | |

*Ambrisentan i kombination med ciclosporin A*

Hos pædiatriske patienter, ved administration sammen med ciclosporin A må ambrisentandosis, for patienter ≥50 kg, højst være 5 mg daglig, eller begrænses til 2,5 mg en gang daglig for patienter mellem ≥20 til <50 kg. Patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Særlige populationer

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering 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.

*Nedsat leverfunktion*

Ambrisentan er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Da ambrisentan primært metaboliseres 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 under 8 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data (se pkt. 5.3 vedrørende tilgængelige data for unge dyr).

**Administration**

Ambrisentan "Teva" skal tages oralt.

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, over for jordnødder eller soja 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 (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (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 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 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, herunder mulig eksacerbation af en 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 i løbet af de første 4 behandlingsuger, og generelt stabiliseredes hæmoglobin herefter. Det gennemsnitlige fald i forhold til *baseline* (rangerende fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hæmoglobinkoncentrationerne blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i den langvarige, ublindede forlængelse af de pivotale kliniske fase 3-studier. I postmarketingperioden 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 steg, 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, dog kan ødemer forekomme med større hyppighed og være mere alvorlige hos patienter ≥65 år. Perifere ødemer forekom hyppigere med 10 mg ambrisentan i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.8).

Der er modtaget postmarketingrapporter 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 genoprettelse af væskebalancen eller behandling af dekompenseret hjerteinsufficiens. Hvis patienterne har forudeksisterende 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, som f.eks. kan være ambrisentan eller underliggende hjerteinsufficiens. 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 fertile alder

Behandling med Ambrisentan "Teva" må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger en 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 behandling 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 lungeødem under behandling med ambrisentan, skal muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom derfor overvejes.

Samtidig administration med andre lægemidler

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

Hjælpestoffer

*Lactose*

Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

*Lecithin (soja)*

Må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for jordnødder eller soja (se pkt. 4.3).

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige "natrium-frit".

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

*In vitro-* og *in vivo-*non-kliniske studier 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 ad disse veje.

Ambrisentans potentiale for at inducere CYP3A4 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 ambrisentaneksponeringen hos raske frivillige. Dette kan skyldes ciclosporin A’s hæmning af transportører og metaboliske enzymer, som er involveret i ambrisentans farmakokinetik. Ved administration sammen med ciclosporin A bør ambrisentandosis derfor begrænses hos voksne eller pædiatriske patienter, som vejer ≥50 kg, til 5 mg daglig; hos pædiatriske patienter som vejer ≥20 til <50 kg, bør dosis begrænses til 2,5 mg daglig (se pkt. 4.2). Gentagne doser med ambrisentan har ingen indvirkning på ciclosporin A’s eksponering, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

Rifampicin

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

Phosphodiesterasehæmmere

Samtidig administration af ambrisentan og en phosphodiesterasehæmmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge substrater af CYP3A4), til raske frivillige påvirkede ikke farmakokinetikken af phosphodiesterasehæmmeren 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 interaktioner mellem ambrisentan og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer eller prostanoider (se pkt. 5.2). Der er dog ikke foretaget specifikke interaktionsstudier med disse lægemidler, og forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration.

Orale kontraceptiva

I et klinisk studie med raske frivillige påvirkede *steady state*-dosering med 10 mg ambrisentan en gang daglig 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 af 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 af 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), brystcancer-resistensprotein (BCRP), multidrugresistensprotein 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).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, 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 behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist, at ambrisentan er teratogent. Der er ingen erfaring med behandling af 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 testikeltubulæratrofi 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 for 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 plasmatestosteron.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med ambrisentan, var perifert ødem (37 %) og hovedpine (28 %). Den høje dosis (10 mg) var associeret med en højere bivirkningshyppighed, og perifert ødem havde tendens til at være mere alvorlig hos patienter ≥ 65 år i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.4).

Alvorlige bivirkninger er forbundet med anvendelsen af ambrisentan, som inkluderer anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit) og hepatotoksicitet.

Reduktioner i hæmoglobinkoncentrationer og hæmatokrit (10 %) er blevet forbundet med ERA'er inklusive ambrisentan. De fleste af disse fald blev påvist i løbet af de første 4 uger i behandlingen, og hæmoglobinkoncentrationen stabiliseredes generelt derefter (se pkt. 4.4).

Forhøjelser af leverenzym (2 %), leverskade og autoimmun hepatitis (inklusive forværring af underliggende sygdom) er blevet observeret med ambrisentan (se pkt. 4.4 og 5.1).

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. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de mest alvorlige først.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Meget almindelig | | Anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit)1 |
| Immunsystemet | Almindelig | | Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, udslæt, kløe) |
| Nervesystemet | Meget almindelig | | Hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne)2, svimmelhed |
| Øjne | Almindelig | | Sløret syn, nedsat syn |
| Øre og labyring | Almindelig | | Tinnitus3 |
| Ikke almindelig | | Pludseligt høretab3 |
| Hjertet | Meget almindelig | | Palpitationer |
| Almindelig | | Hjerteinsufficiens4 |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | | Flushing5 |
| Almindelig | | Hypotension, synkope |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelg | | Dyspnø6,  kongestion i øvre luftveje (f.eks. næse, sinus)7, nasopharyngitis7 |
| Almindelig | | Epistaxis, rhinitis7, sinusitis7 |
| Mave-tarm-kanalen | | Meget almindelig | Kvalme, diarré, opkastning5 |
| Almindelig | Abdominalsmerter, obstipation |
| Lever og galdeveje | | Almindelig | Aminotransferasestigning |
| Ikke almindelig | Leverskade (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis (se pkt. 4.4) |
| Hud og subkutane væv | | Almindelig | Udslæt8 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | Meget almindelig | Perifert ødem, væskeretention,  Smerter/ubehag i brystet5, træthed |
| Almindelig | Asteni |

1 Se afsnittet nedenfor: "*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*".

2 Forekomsten af hovedpine var højere med 10 mg ambrisentan.

3 Tilfælde var kun observeret under et placebokontrolleret klinisk studie af anvendelsen af ambrisentan i kombination med tadalafil.

4 De fleste tilfælde af hjerteinsufficiens var forbundet med væskeretention.

5 Hyppigheden var observeret under et placebokontrolleret klinisk studie af anvendelsen af ambrisentan i kombination med tadalafil. Færre tilfælde blev observeret med ambrisentan monoterapi.

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lavt hæmoglobin*

I postmarketingperioden er der rapporteret tilfælde af transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.4). Forekomsten af lavt hæmoglobin (anæmi) var højere med 10 mg ambrisentan. I de 12 ugers placebokontrollerede fase 3-studier faldt middelhæmoglobinkoncentrationerne for patienterne i ambrisentangrupperne. Faldene blev fundet allerede ved 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. 17 patienter (6,5 %) i ambrisentangruppen havde et fald i hæmoglobin, som var ≥ 15 % i forhold til *baseline,* og som faldt til under normalgrænsen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af ambrisentan hos pædiatriske patienter med PAH i alderen 8 til 18 år blev evalueret hos 41 patienter, der blev behandlet med ambrisentan en gang daglig 2,5 mg eller 5 mg (lavdosisgruppe) eller en gang daglig 2,5 mg eller 5 mg titreret til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg baseret på kropsvægt (højdosisgruppe), alene eller i kombination med andre PAH-lægemidler, i 24 uger i et fase 2b ublindet studie. Sikkerheden blev yderligere evalueret i et længerevarende forlængelsesstudie hos 38 af de 41 forsøgspersoner. De observerede bivirkninger, der blev vurderet som relaterede til ambrisentan, var i overensstemmelse med bivirkninger set i de kontrollerede studier hos voksne patienter. De mest forekommende bivirkninger var hovedpine (15 %, 6/41 forsøgspersoner under de 24 uger i fase 2b åbent label studiet og 8 %, 3/38 forsøgspersoner under det langvarige forlængede studie) og stoppet næse (7 %, 3/41 forsøgspersoner under de 24 uger i det fase 2b ublindede studie.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Hos raske frivillige blev der i forbindelse med enkeltdoser på 50 og 100 mg (5-10 gange den anbefalede maksimale dosis) set hovedpine, rødmen, svimmelhed, kvalme og tilstopning af næsen.

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02.

Virkningsmekanisme

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

* Ambrisentan er en ETA-antagonist (ca. 4.000 gange mere selektiv over for ETA end over for ETB).
* Ambrisentan blokerer ETA-receptorundertypen, som hovedsagelig findes på karrenes glatte muskelceller og på hjertemyocytter. Blokeringen forhindrer endotelinmedieret aktivering af sekundære beskedsystemer, der ellers ville resultere i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.
* Ambrisentans selektivitet over for ETA-receptoren forventes at medføre bevaret ETB-receptormedieret produktion af vasodilatatorernes nitrogenoxid og prostacyklin.

Klinisk effekt og sikkerhed

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblindede, multicenter, placebokontrollerede, fase 3 pivotale studier (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 medicin, 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’s 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 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). Funktionskapaciteten blev opgjort som ændring 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 for 5 mg dosis: 44,6 m (95 % CI: 24,3 til 64,9; p < 0,001) og for 10 mg dosis: 52,5 m (95 % CI: 28,8 til 76,2; p < 0,001).

ARIES-2 viste, at ambrisentan (gruppe med kombineret dosis) i signifikant grad udsatte tiden til klinisk forværring af PAH sammenlignet med placebo (p < 0,001). *Hazard ratio* 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; gruppe med kombineret dosis)).

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 serumaminotranferase-stigninger > 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 hjerteindeks, 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 mm Hg og 4,2 mm Hg. Det gennemsnitlige fald i det systoliske og diastoliske blodtryk blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i det langvarige, ublindede ARIES-E-studie.

I et interaktionsstudie med raske frivillige blev kombinationen af ambrisentan og sildenafil undersøgt. Der sås ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken for hverken ambrisentan eller sildenafil, og kombinationen blev veltolereret. Antallet af patienter, der fik ambrisentan og sildenafil samtidig i ARIES-E og AMB222, var henholdsvis 22 (5,7 %) og 17 (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 randomiseret, dobbeltblindet, hændelsesdrevet fase 3 *outcome-*studie 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
* hospitalsindlæggelse for forværring af PAH
* sygdomsprogression
* utilfredsstillende langvarigt klinisk respons.

Gennemsnitsalderen for patienterne 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*.

*Udfaldsrelaterede endepunkter*

Kombinationsbehandling resulterede i en 50 % reduktion i risiko (*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 monoterapigruppe (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 over 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**



**Hændelsesfri (%)**

**Antal under observation:**

Kombination:

Puljet monoterapi:

**Tid (uger)**

**HR: 0,502**

**95 % Cl (0,348, 0,724)**

**P=0,0002**

**Puljet monoterapi**

**Kombinationsbehandling**

**1 år 75,5 %**

**2 år 63,2 %**

**3 år 56,1 %**

**3 år 67,6 %**

**2 år 79,7 %**

**1 år 88,9 %**

**Tid til klinisk behandlingssvigt**

**Tabel 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ambrisentan + tadalafil**  **(N=253)** | **Monoterapi**  **puljede**  **(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 blev testet:

**Tabel 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Sekundære endepunkter (ændring fra *baseline* til uge 24) | **Ambrisentan + tadalafil** | **Monoterapi puljede** | Difference og konfidensinverval | 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 (m, median  ændring) | 49,0 | 23,8 | 22,75m; 95 %  CI: 12,00; 33,50 | p<0,0001 |

Idiopatisk pulmonal fibrose

Der blev udført et studie med 492 patienter (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvoraf 11 % havde sekundær pulmonal hypertension (WHO-funktionsklasse 3). Studiet blev stoppet tidligt, efter at det blev fastslået, at studiet ikke kunne nå det primære endepunkt for effekt (ARTEMIS-IPF-studie). 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).

Pædiatrisk population

*AMB112529 studie*

Sikkerheden og tolerabilitet af ambrisentan en gang daglig i 24 uger blev evalueret i et ublindet, ukontrolleret studie hos 41 pædiatriske patienter med PAH i alderen 8 til under 18 år (median:13 år). Ætiologien af PAH var idiopatisk (n = 26; 63 %), vedvarende medfødt PAH på trods af kirurgisk reparation (n = 11; 27 %), sekundær til bindevævssygdom (n=1; 2 %), eller arvelig (n=3; 7,3 %). Blandt de 11 forsøgspersoner med medfødt hjertesygdom, havde 9 ventrikulære septumdefekter, 2 havde atrieseptumdefekter og 1 havde en persisterende ductus arteriosus. Patienterne var WHO-funktionsklasse II (n = 32; 78 %) eller klasse III (n = 9; 22 %) ved studiestart. Ved studiets start blev patienter behandlet med PAH-lægemidler (hyppigst PDE5i monoterapi [n = 18; 44 %], PDE5i og prostanoid kombinationsbehandling [n = 8; 20 %]) eller prostanoid monoterapi [n = 1; 2 %], og de fortsatte deres PAH-behandling under studiet. Patienterne blev opdelt i to dosisgrupper: ambrisentan en gang daglig 2,5 mg eller 5 mg (lav dosis, n = 21) og ambrisentan en gang daglig 2,5 mg eller 5 mg titreret til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg baseret på kropsvægt (høj dosis, n = 20). I alt 20 patienter fra begge dosisgrupper blev titreret ved 2 uger baseret på klinisk respons og tolerabilitet; 37 patienter afsluttede studiet; 4 patienter trak sig ud af studiet.

Der blev ikke observeret nogen relation mellem størrelse af dosis og effekt, som måltes ved en evt. øgning af arbejdskapaciteten (6MWD).

Den gennemsnitlige ændring fra baseline ved uge 24 i 6MWD for patienter i lav- og højdosisgrupperne med en måling ved baseline og efter 24 uger var +55,14 m (95 % CI: 4,32 til 105,95) hos 18 patienter og +26,25 m (95 % CI: 4,59 til 57,09) hos henholdsvis 18 patienter. Den gennemsnitlige ændring fra baseline ved uge 24 i 6MWD for de 36 samlede patienter (begge doser samlet) var +40,69 m (95 % CI: 12,08 til 69,31). Disse resultater var i overensstemmelse med dem, der blev observeret hos voksne. I uge 24 forblev 95 % og 100 % af patienterne i henholdsvis den lave- og høje dosisgruppe stabile (funktionel klasse uændret eller forbedret). Kaplan-Meier-begivenhedsfri overlevelses estimat for forværring af PAH (død [alle årsager], lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse for PAH-forværring eller PAH-relateret forringelse) ved 24 uger var henholdsvis 86 % og 85 % i den lave og høje dosis gruppe.

Hæmodynamik blev målt hos 5 patienter (lavdosisgruppe). Den gennemsnitlige stigning i hjerteindeks fra baseline var +0,94 L/min/m2, det gennemsnitlige fald i det gennemsnitlige pulmonale arterielle tryk var -2,2 mmHg, og det gennemsnitlige fald i PVR var -277 dyn s/cm5 (-3,46 mmHg/L/min).

Hos pædiatriske patienter med PAH, der fik ambrisentan i 24 uger, var det geometrisk gennemsnitlige fald fra baseline i NT-pro-BNP 31 % i lavdosisgruppen (2,5 og 5 mg) og 28 % i højdosisgruppen (5, 7,5 og 10 mg).

*AMB114588 undersøgelse*

Langsigtede data blev genereret fra 38 af de 41 pædiatriske patienter mellem 8 til under 18 år med PAH, der blev behandlet med ambrisentan i det 24-ugers randomiserede studie. De fleste af forsøgspersonerne, der overgik til denne langsigtede forlængelse, havde idiopatisk eller arvelig PAH (68 %) i henhold til AMBI112529 *baseline.* Den gennemsnitlige varighed af eksponering (± standardafvigelse) for behandling med ambrisentan var ca. 4,0 ± 2,5 år (rækkevidde: 3 måneder til 10 år). Patienter kunne modtage yderligere PAH-behandling efter behov i den åbne forlængelse, og dosis af ambrisentan kunne justeres i 2,5 mg inkrementer. Samlet set forblev 66 % af de patienter, der fortsatte forlængelsesstudiet, på samme dosis ambrisentan, som blev anvendt i AMB112529.

Klinisk forværring blev defineret som død (alle årsager), at komme på venteliste til lungetransplantation eller atriel septostomi, eller PAH-forringelse der førte til hospitalsindlæggelse, ændring i dosis af ambrisentan, tilføjelse af eller dosisændring af eksisterende midler specifikt mod PAH, forværring i WHO funktionel klasse; 20 % fald i 6MWD eller tegn/symptomer på højresidigt hjertesvigt. På samme tidspunkter var i alt 71 % af patienterne fortsat fri for PAH-forværring, mens 11 patienter (29 %) på tværs af alle 4 dosisgrupper oplevede en forekomst af klinisk forværring af PAH baseret på mindst ét kriterium, hvor mere end ét klinisk forværringskriterium blev opfyldt af 5 ud af 11 deltagere (45 %). Kaplan-Meiers estimater for overlevelse var 94,74 % og 92,11 % 3 og 4 år efter behandlingsstart.

Ændringer fra *baseline* af AMB112529 til slutningen af forlængelsesstudiet viste en gennemsnitlig stigning i 6MWD på 58,4 ± 88 meter (17 % forbedring i forhold til *baseline*) på tværs af alle dosisgrupper.

Ved påbegyndelse af AMB114588 studiet var alle 4 WHO-funktionsklasser (I, II, III og IV) repræsenteret af deltagere, hvor over halvdelen hørte under klasse II (n = 22; 58 %) og de resterende deltagere hørte under klasse I (n = 9; 24 %), klasse III (n = 6; 16 %) eller klasse IV (n = 1; 3 %). Ændringer fra *baseline* til slutningen af forlængelsesstudiet (N = 29) viste en forbedring (45 %) eller ingen ændring (55 %) og ingen forværring i AMB112529's WHO-funktionsklasser samt en gennemsnitlig stigning i 6MWD på hhv. 17,0 %.

**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 plasmakoncentationstidskurven (AUC) stiger dosisproportionalt over hele det terapeutiske interval. *Steady state* nås generelt efter 4 dage med gentagen dosering.

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

Fordeling

Ambrisentan er stærkt bundet til plasmaprotein. *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-ambrisentanglukuronid (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 den farmakologiske aktivitet for ambrisentan 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 P-gp, 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).

Effekten af *steady state* ambrisentan (10 mg en 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 for warfarin. På samme måde påvirker samtidig administration af warfarin ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Effekten 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 en gang daglig) på farmakokinetikken ved 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 ikke 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).

Effekten af ambrisentan ved *steady state* (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkeltdosis tadalafil og virkningen af tadalafil ved *steady state* (40 mg en gang daglig) på farmakokinetikken ved en enkeltdosis 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).

Effekten af gentagne doser ketoconazol (400 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt 10 mg dosis ambrisentan blev undersøgt hos 16 raske frivillige. Eksponeringen af 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.

Effekten af gentagen indgift af ciclosporin A (100-150 mg to gange daglig) på *steady state-*farmakokinetikken af ambrisentan (5 mg daglig) og effekten af gentagen indgift af ambrisentan (5 mg daglig) på *steady state*-farmakokinetikken af ciclosporin A (100-150 mg to gange daglig) blev undersøgt hos raske voksne. Cmax og AUC(0–τ) for ambrisentan blev forøget (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig administration af flere doser ciclosporin A. Baseret på disse ændringer ved samtidig administration med ciclosporin A skal doseringen af ambrisentan hos voksne eller pædiatriske patienter, som vejer ≥50 kg begrænses til 5 mg daglig; hos pædiatriske patienter som vejer ≥20 kg til <50 kg bør dosis begrænses til 2,5 mg daglig (se pkt. 4.2). Administration af flere doser ambrisentan har imidlertid ingen klinisk relevant effekt på ciclosporin A’s eksponering, og dosisjustering af ciclosporin A er ikke påkrævet.

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

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

Effekten af 12 dages behandling med ambrisentan (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkeltdosis oral 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 eksponering af ethinylestradiol eller norethindron var små og vil sandsynligvis ikke være klinisk signifikant (se pkt. 4.5).

Elimination

Ambrisentan og dets metabolitter udskilles primært med galden efter levermetabolisme og/eller anden stofskifte. Efter peroral indgift genfindes ca. 22 % af den indgivne dosis i urinen, hvoraf 3,3 % er uændret ambrisentan. Plasmaeliminationens halveringstid hos mennesker varierer fra 13,6 til 16,5 timer.

Særlige populationer

*Voksen population (køn, alder)*

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

*Pædiatrisk population*

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population. Farmakokinetikken blev undersøgt hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen af 8 til under 18 år i et enkelt klinisk studie (AMB112529).

Farmakokinetikken af ambrisentan efter oral administration hos patienter i alderen 8 til under 18 år med PAH var stort set i overensstemmelse med den voksne farmakokinetik når der tages højde for kropsvægt. Mulige pædiatriske eksponeringer ved steady state (AUCss) blev beregnet ud fra en model for de lave doser og høje doser for alle vægtgrupper og lå alle inden for henholdsvis 5. og 95. percentilerne af den historiske eksponering for voksne ved henholdsvis lav (5 mg) eller høj dosis (10 mg).

*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 perorale 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, at nedsat leverfunktion kan øge eksponeringen (Cmax og AUC) af ambrisentan. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den orale clearance falder som funktion af stigende bilirubinniveauer. 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Pga. 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 kroniske, høje doser ambrisentan ved eksponeringer 20 gange større end hos patienter.

Næsebenshyperplasi af siben 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 siben 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 ved ambrisentan i bakterier eller i to *in vivo*-gnaverstudier.

To års orale studier hos rotter og mus fandt 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. Systemisk eksponering for denne dosis ambrisentan (baseret på *steady state* AUC) til hanrotter var 6-dobbelt i forhold til, hvad der blev set efter den kliniske dosis 10 mg/dag.

Testikelatrofi, som lejlighedsvis er forbundet med aspermi, sås efter orale, gentagne dosis-toksicitets- og fertilitetsstudier med hanrotter og -mus uden sikkerhedsmargin. Testikelændringer var ikke helt normaliseret i de vurderede perioder uden indgift. Men der sås ingen testikelændringer i hundestudier med op til 39 ugers varighed ved en eksponering, der var 35 gange det til mennesker ud fra AUC. Der sås ingen effekt på sædmotiliteten hos hanrotter ved nogen af de testede ambrisentandoser (op til 300 mg/kg/dag). Der blev set en lille reduktion (< 10 %) i procenten af morfologisk normal sperm 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, abnorm 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 teratogene.

Indgift af ambrisentan til hunrotter fra sidst i graviditeten til og med amningen 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 daglig på dag 7 til 26, 36 eller 62 postnatalt (svarende til spædbørn til de sene ungdomsår i mennesker), forekom et fald i hjernevægt (-3 % til -8 %) uden morfologiske eller neurobehaviorale ændringer, efter at åndedrætslyd, apnø og hypoxi blev observeret. Dette forekom ved AUC niveauer, der var 1,8 til 7 gange højere end den humane pædiatriske eksponering ved 10 mg. I et andet studie, hvor 5 uger gamle rotter (svarende til en alder på ca. 8 år hos mennesker) blev behandlet, blev reduktionen af hjernevægten kun observeret ved meget høje doser og kun hos hanner. Tilgængelige ikke-kliniske data kan ikke forklare den kliniske relevans af dette fund hos børn yngre end 8 år.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Talcum

Macrogol 3350

Lecithin (soja) (E322)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC/papir/PET/aluminium-blisterpakning.

Pakningsstørrelser

Blistre i æsker med 10, 30, 60 og 120 filmovertrukne tabletter.

Enkeltdosisblistre i æsker med 10×1, 30×1, 60×1 og 120×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 61164

10 mg: 61165

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. marts 2025