

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ambrisentan AOP 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ambrisentan AOP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ambrisentan AOP 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani.

Ambrisentan AOP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani.

INN: *Ambrisentanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Ambrisentan AOP 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab ligikaudu 47,5 mg laktoosi (monohüdraadina), ligikaudu 0,14 mg letsitiini (soja) (E322) ja ligikaudu 0,02 mg värvainet võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga tablett sisaldab ligikaudu 95 mg laktoosi (monohüdraadina), ligikaudu 0,21 mg letsitiini (soja) (E322) ja ligikaudu 0,41 mg värvainet võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ambrisentan AOP 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kahvatuuroosa, nelinurkne, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pimetrükis „5“ ja mille teine külg on sile, pikkuse/laiusega ligikaudu 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kahvatuuroosa, piklik, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pimetrükis „10“ ja mille teine külg on sile, tableti pikkus ligikaudu 11,1 mm ja laius 5,6 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ambrisentaan on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kaasa arvatud kombinatsioonravis (vt lõik 5.1). Efektiivsus on tõestatud idiopaatilise PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-i puhul.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama PAH-i ravis kogenud arst.

## Annustamine

### *Ambrisentaani monoterapia*

Ambrisentan AOP'd tuleb manustada suu kaudu, alustades ravi annusega 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib lähtuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest suurendada 10 mg-ni ööpäevas.

### *Ambrisentaan kombinatsioonis tadalafiiliga*

Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga tuleb Ambrisentan AOP annust tiitrida 10 mg-ni üks kord ööpäevas.

Kliinilises uuringus said patsiendid esimese 8 nädala jooksul 5 mg ambrisentaani ööpäevas, enne kui annust tiitriti taluvusest lähtuvalt 10 mg-ni (vt lõik 5.1). Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga alustati ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga. Sõltuvalt taluvusest suurendati tadalafiili annust 4 nädala möödudes 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8 nädala möödudes 10 mg-ni. Selle saavutas enam kui 90 % patsientidest. Sõltuvalt taluvusest võidi annuseid ka vähendada.

Piiratud andmed näitavad, et ambrisentaani ravi järsk lõpetamine ei ole seotud PAH-i halvenemisega tagasilöögifenomenina.

Koos tsüklosporiin A-ga manustamisel peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

## Patsientide erirühmad

### *Eakad patsiendid*

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) isikutel on ambrisentaani kasutamiskogemus vähene. Nende patsientide puhul peab olema ettevaatlik ravi alustamisel ning eriti ambrisentaani annuse suurendamisel 10 mg-ni.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani kasutamist uuritud. Kuna ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga, võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni ( $C_{max}$  ja AUC) suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi ambrisentaaniga alustada patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus või maksa aminotransferaaside aktiivsuse kliiniliselt oluline suurenemine (üle 3 korra normivahemiku ülempiirist (>3xULN); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

## Lapsed

Ambrisentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad (noorloomadelt saadud andmed vt lõik 5.3).

## Manustamisviis

Tablett soovitatakse neelata tervelt ning ravimit võib manustada koos toiduga või ilma. Tabletti ei ole soovitatav poolitada, purustada ega närida.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus (tsirroosiga või ilma) (vt lõik 4.2).

Maksaensüümide (aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT)) algväärtused >3xULN (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Idiopaatiline kopsufibroos (IKF) koos sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma (vt lõik 5.1).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ambrisentaani ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, et kindlaks teha riski/kasu suhet PAH-i WHO I funktsionaalse klassi PAH korral.

Ambrisentaani efektiivsus monoterapiana ei ole kindlaks tehtud PAH-i WHO IV funktsionaalse klassi PAH patsientidel. Kliinilise seisundi halvenemisel tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi korral soovitatavat ravi (nt epoprostenool).

##### Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga on seostatud maksafunktsiooni häireid. Ambrisentaani kasutamisel on täheldatud autoimmuunse hepatiidi juhtumeid, sh on võimalik olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemine, maksakahjustus ja raviga võimalikult seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu tuleb enne ambrisentaaniga ravi alustamist hinnata maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on ALAT ja/või ASAT algväärtused üle 3 korra kõrgemad normivahemiku ülempiirist (>3xULN) (vt lõik 4.3).

Patsientidel on soovitatav jälgida maksakahjustuse nähtude ilmnemist ja igakuine ALAT ja ASAT aktiivsuse määramine. Kui patsiendil tekib püsiv ebaselge põhjusega kliiniliselt oluline ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine või kui ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemisega kaasnevad maksakahjustused sümptomid (nt ikterus), tuleb ravi ambrisentaaniga lõpetada.

Patsientidel, kellel puuduvad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või ikterus, võib pärast maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumist kaaluda ambrisentaaniga ravi taasalustamist. Soovitatav on nõu pidada maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga.

##### Hemoglobiinisisaldus

Endoteeliini retseptori antagonist (ERAd), sh ambrisentaani on seostatud hemoglobiini kontsentratsiooni ja hematokriti langusega. Enamik neist langustest avastati esimese 4 ravinädala jooksul ning seejärel hemoglobiinisisaldus üldjuhul stabiliseerus. Originaalravimi III faasi kliinilises pikaajalises avatud jätku-uuringus püsis hemoglobiini kontsentratsiooni keskmine langus algväärtusega võrreldes (vahemik 0,9...1,2 g/dl) kuni 4 aastat pärast ravi lõppu ambrisentaaniga. Originaalravimi turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.8).

Kliiniliselt olulise aneemiaga patsientidel ei soovitata ambrisentaaniga ravi alustada. Soovitatav on hemoglobiini ja/või hematokriti määramine ravi ajal ambrisentaaniga, näiteks 1 kuu ja 3 kuu möödudes ning seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele praktikale. Kui täheldatakse hemoglobiini või hematokriti kliiniliselt olulist langust ning muud põhjused on välistatud, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga suurenes aneemia esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 15%) võrreldes ambrisentaani ja tadalafiili monoterapiaga puhul täheldatud aneemia esinemissagedusega (vastavalt 7% ja 11%).

##### Vedelikupeetus

ERAd (sh ambrisentaani) kasutamisel on täheldatud perifeersete tursete teket. Enamik ambrisentaani kliinilistes uuringutes täheldatud perifeerseid turseid olid kerge või keskmise raskusega, kuigi neid võib esineda suurema esinemissageduse ja raskusega ≥65-aastastel patsientidel. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes kirjeldati perifeerseid turseid sagedamini 10 mg ambrisentaani kasutamisel (vt lõik 4.8).

Originaalravimi turuleletulekujärgselt on saadud teateid esimestel ravinädalatel ilmnenu vedelikupeetusest, mis mõnedel juhtudel on vajanud diureetikumi kasutamist või haiglaravi vedelikutasakaalu taastamiseks või dekompenseeritud südamepuudulikkuse raviks. Kui patsiendil on olemasolev vedeliku ülekoormus, tuleb see korrigeerida kliiniliselt sobival viisil enne ambrisentaaniga ravi alustamist.

Kui ravi ajal ambrisentaaniga tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus koos sellega seotud kehakaalu suurenemisega või ilma, tuleb teha täiendavad uuringud põhjuse kindlaks tegemiseks (ambrisentaan või kaasuv südamepuudulikkus) ning hinnata võimalikku vajadust spetsiifilise ravi või ambrisentaanravi lõpetamise järele. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talalafiiliga suurenes perifeersete tursete esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 45%) võrreldes ambrisentaani ja talalafiili monoteraapia puhul täheldatud perifeersete tursete esinemissagedusega (vastavalt 38% ja 28%). Perifeersete tursete esinemus oli suurim esimesel kuul pärast ravi alustamist.

#### Fertiilses eas naised

Ravi Ambrisentan AOP'ga tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasedustestimise meetodit. Kahtluse korral, millist rasedustestimise meetodit vastavale patsiendile soovitada, tuleb kaaluda konsulteerimist günekoloogiga. Ravi ajal ambrisentaaniga soovitatakse teha igakuine rasedustest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Veresooni laiendavate ravimite, nagu näiteks ERAde kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on kirjeldatud kopsuturse juhtusid. Seega, kui PAH-i patsiendil tekib ravi ajal ambrisentaaniga äge kopsuturse, tuleb arvestada pulmonaalse venooklusiivse haiguse võimalusega.

#### Kasutamine koos teiste ravimitega

Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb hoolega jälgida, kui alustatakse ravi rifampitsiiniga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

#### Abiained

Ambrisentan AOP tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuses, täieliku laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ambrisentan AOP tabletid sisaldavad asovärvainet võlupunane AC alumiiniumlakk (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ambrisentan AOP tabletid sisaldavad sojast saadud letsitiini. Kui patsient on maapähklite või soja suhtes ülitundlik, ei tohi ambrisentaani kasutada (vt lõik 4.3).

Ambrisentan AOP tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* ja *in vivo* mittekliinilistes uuringutes ei inhibeerinud ega indutseerinud ambrisentaan kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ravimite metabolismi I või II faasis toimivaid ensüüme, mis näitab, et ambrisentaan ei muuda tõenäoliselt nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite profiili.

Ambrisentaani võimalikku CYP3A4 aktiivsust indutseerivat toimet uuriti tervetel vabatahtlikel, mille tulemused näitasid ambrisentaani indutseeriva toime puudumist CYP3A4 isoensüümile.

#### Tsüklosporiin A

Ambrisentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamine püsikontsentratsiooni faasis viis ambrisentaani ekspositsiooni 2-kordse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. See võib olla tingitud ambrisentaani farmakokineetikas osalevate transportsüsteemide ja metaboolsete ensüümide inhibeerimisest tsüklosporiin A poolt. Seetõttu peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Ambrisentaani korduvatel annustel puudus toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja muuta.

### Rifampitsiin

Rifampitsiini (orgaanilise anioontransporter-polüpeptiidi [OATP] inhibiitor, CYP3A ja 2C19 tugev indutseerija ning P-glükoproteiini ja uridiindifosoglükuronosüültransferaaside [UGTd] indutseerija) samaaegset manustamist seostati ambrisentaani ekspositsiooni mööduva (ligikaudu 2-kordse) suurenemisega pärast esialgsete annuste manustamist tervetele vabatahtlikele. Samas puudus 8. päevaks rifampitsiini korduvate annuste manustamisel kliiniliselt oluline toime ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Fosfodiesteraasi inhibiitorid

Ambrisentaani ja fosfodiesteraasi inhibiitori, kas sildenafili või tadalafili (mõlemad CYP3A4 substraadid), koosmanustamine tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud oluliselt fosfodiesteraasi inhibiitori või ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

### PAH-i teised ravimid

Kontrolliga kliinilistes uuringutes PAH-i haigetel ei ole spetsiifiliselt uuritud ambrisentaani efektiivsust ja ohutust teiste PAH ravimite (nt prostanoidide ja lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite) samaaegsel manustamisel (vt lõik 5.1). Teadaolevate biotransformatsiooni andmete põhjal ei ole oodata spetsiifilisi koostoimeid lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite või prostanoididega (vt lõik 5.2). Seetõttu peab koosmanustamisel olema ettevaatlik.

### Suukaudsed kontratseptiivid

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus ei mõjutanud 10 mg ambrisentaani korduv manustamine üks kord päevas oluliselt kombineeritud suukaudsetes kontratseptiivides sisalduvate etinüülöstradiooli ja noretindrooni ühekordse annuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Selle farmakokineetika uuringu põhjal ei tohiks ambrisentaan oluliselt mõjutada östrogeeni või progestogeeni sisaldavate kontratseptiivide ekspositsiooni.

### Varfariin

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus ei mõjutanud ambrisentaan varfariini püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetikat ja hüübimisvastast toimet (vt lõik 5.2). Varfariinil puudus samuti kliiniliselt oluline toime ambrisentaani farmakokineetikale. Lisaks ei olnud ambrisentaanil patsientidele manustatuna üldist toimet varfariini tüüpi antikoagulandi nädalaannusele, protrombiinajale (PT) või rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele (*international normalised ratio*, INR).

### Ketokonasool

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) korduv manustamine ei viinud ambrisentaani ekspositsiooni kliiniliselt olulise suurenemiseni (vt lõik 5.2).

### Ambrisentaani toime ksenobiootilistele transporteritele

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei oma ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas P-glükoproteiin (Pgp), rinnanäärmevähi resistentsuse proteiin (BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pump (BSEP), orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP1B1 ja OATP1B3) ja naatriumsõltuv taurokolaadi kotransporterpolüpeptiid (NTCP).

Ambrisentaan on Pgp poolt vahendatud väljavoolu substraat.

*In vitro* uuringud roti hepatotsüütidega näitasid ka seda, et ambrisentaan ei indutseerinud Pgp, BSEP ega MRP2 valgu ekspressiooni.

Ambrisentaani manustamine püsikontsentratsiooni faasis tervetele vabatahtlikele ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju digoksiini (Pgp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tohib alustada ravi ambrisentaaniga ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Ravi ajal ambrisentaaniga soovitatakse teha igakuiselt rasedustest.

#### Rasedus

Ambrisentaan on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Loomkatsed on näidanud, et ambrisentaan on teratogeenne. Inimestel vastav kogemus puudub.

Ambrisentaaniga ravi saavaid naisi tuleb teavitada lootekahjustuse ohust ja raseduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas ambrisentaan eritub inimese rinnapiima. Ambrisentaani eritumist loomade piima ei ole uuritud. Seetõttu on imetamine ambrisentaani kasutavatel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Meeste viljakus

ERAd (sh ambrisentaani) pikaajalise manustamisega on seostatud seemnetorukeste atroofia teket isastel loomadel (vt lõik 5.3). Kuigi selgeid tõendeid ambrisentaani pikaajalisest manustamisest tulenevast kahjustavast toimest sperma kogusele ei ole, leiti kliinilises uuringus, et ambrisentaani pikaajalist manustamist võib seostada spermatogeneesi markerite muutustega. Veel täheldati plasma inhibiin-B kontsentratsiooni langust ning FSH kontsentratsiooni tõusu. Toime meeste viljakusele on teadmata, kuid spermatogeneesi halvenemist ei saa välistada. Kliinilistes uuringutes ei olnud ambrisentaani pikaajaline manustamine seotud plasma testosteroonisisalduse muutusega.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ambrisentaan mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja ambrisentaani kõrvaltoimete profiili (nt hüpotensioon, pearinglus, asteenia, väsimus) (vt lõik 4.8). Enne autojuhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid olema teadlikud sellest, kuidas ambrisentaan võib neile mõjuda.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Ambrisentaani ohutust ravimi kasutamisel monoterapijana ja/või kombinatsioonravis on hinnatud enam kui 1200 PAH haige osalusega kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud 12-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed. Allpool on toodud ka pikemaajalistest platseebokontrollita kliinilistest uuringutest saadud andmed. Ambrisentaani pikaajalise ravi ja/või talafafiiliga kombineeritud ravi puhul ei tuvastatud eelnevalt teadmata kõrvaltoimeid. Pikemaajalistes (keskmine jälgimisperiood 79 nädalat) kontrollimata uuringutes oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes uuringutes täheldatuga. Välja on toodud ka rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus saadud originaalravimi andmed.

Ambrisentaani puhul kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid perifeersed tursed, vedelikupeetus ja peavalu (sh peavalu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen). Lühiajalistes kliinilistes uuringutes oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ambrisentaani suurema annuse (10 mg) kasutamisel ning perifeersed tursed olid enam väljendunud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $> 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kehtib esinemissageduse kategooria ambrisentaani suurema annuse kohta. Esinemissageduse kategooriate määramisel ei arvestata muid tegureid, sh uuringute erinevat kestust, eelnevalt olemasolevaid

haigusseisundeid ja patsiendi ravielseid tunnuseid. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad ei pruugi näidata kõrvaltoimete esinemissagedust kliinilises tavapraktikas. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsidusevähendamise järjekorras.

	<b>Ambrisentaan (keskse 3. faasi ja turuletulekujärgse te uuringute kombineeritud analüüs)</b>	<b>Ambrisentaan (kombineeritud- ja jätku-uuring)</b>	<b>Kombinatsioon tadalafilliga</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aneemia (hemoglobiinitaseme vähenemine, haematokriti vähenemine)	Sage <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödem, lööve, pruuritus)	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Peavalu (sh siinuspeavalu, migreen)	Väga sage <sup>2</sup>	Väga sage	Väga sage
Pearinglus	Sage <sup>3</sup>	Väga sage	Väga sage
<i>Silma kahjustused</i>			
Ähmane nägemine, nägemishäired	Teadmata <sup>4</sup>	Sage	Sage
<i>Kõrva ja labüürindi kahjustused</i>			
Tinnitus	NR	NR	Sage
Ootamatult tekkiv kuulmislangu	NR	NR	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>			
Südamepuudulikkus	Sage <sup>5</sup>	Sage	Sage
Palpitatsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Hüpotensioon	Sage <sup>3</sup>	Sage	Sage
Kuumahood	Sage	Sage	Väga sage
Minestus	Aeg-ajalt <sup>3</sup>	Sage	Sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
Ninaverejooks	Sage <sup>3</sup>	Sage	Sage
Düspnoe	Sage <sup>3,6</sup>	Väga sage	Väga sage
Ülemiste hingamisteede (nt nina, ninakõrvalkoobaste) kinnisus,	Sage <sup>7</sup>		

sinusiit, nasofarüingiit, riniit			
Nasofarüingiit		Väga sage	Väga sage
Sinusiit, riniit		Sage	Sage
Ninakinnisus		Väga sage	Väga sage
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	Sage <sup>3</sup>		
Iiveldus		Väga sage	Väga sage
Oksendamine		Sage	Väga sage
Kõhulahtisus		Väga sage	Väga sage
Kõhuvalu	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Maksakahjustus (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt <sup>3, 8</sup>	NR	NR
Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Sage <sup>3</sup>	NR	NR
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Lööve	NR	Sage <sup>9</sup>	Sage <sup>9</sup>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Perifeerne turse, vedelikupeetus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Valu/ebamugavustunne rindkeres	Sage	Sage	Väga sage
Asteenia	Sage	Sage	Sage
Väsimus	Sage <sup>3</sup>	Väga sage	Väga sage

NR –ei ole teatatud

<sup>1</sup> Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>2</sup> Peavalu esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel.

<sup>3</sup> Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus ja esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kogemustest.

<sup>4</sup> Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus.

<sup>5</sup> Enamus kirjeldatud südamepuudulikkuse juhtudest olid seotud vedelikupeetusega. Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus, esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmete statistilisel modelleerimisel.

<sup>6</sup> Vahetult pärast ambrisentaanravi alustamist on kirjeldatud ebaselge etioloogiaga hingelduse süvenemise juhtusid.

<sup>7</sup> Ninakinnisuse esinemissagedus oli ambrisentaaniga ravi ajal annusega seotud.

<sup>8</sup> Ambrisentaaniga ravi ajal on teatatud autoimmuunse hepatiidi esinemisest, sh olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemisest ja maksakahjustuse tekkest.

<sup>9</sup> Lööve hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, papuloosset löövet ja sügelevat löövet.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Hemoglobiinisalduse vähenemine

Originaalravimi turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.4). Hemoglobiinisalduse vähenemise (aneemia) esinemissagedus oli suurem 10 mg



ambrisentaani kasutamisel. 12-nädalastes platseebokontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes vähenes ambrisentaani saanud patsientidel keskmine hemoglobiinisisaldus, mis avastati juba 4. nädalal (langus 0,83 g/dl); keskmised muutused algväärtusest stabiliseerusid järgneva 8 nädala jooksul. Kokku 17 patsiendil (6,5 %) ambrisentaani ravi rühmas tekkis hemoglobiinisisalduse vähenemine  $\geq 15$  % algväärtusest ning allapoole normivahemiku alumist piiri.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Puudub ambrisentaani 10 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamise kogemus PAH-i haigetel. Tervetel vabatahtlikel seostati 50 mg ja 100 mg ühekordseid annuseid (5...10 korda suuremad maksimaalsest soovitatavast annusest) peavalu, õhetuse, pearingluse, iivelduse ja ninakinnisuse tekkega.

Toimemehhanismi tõttu võib ambrisentaani üleannustamine viia hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 5.3). Väljendunud hüpotensiooni korral võib vajalikuks osutuda aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi. Spetsiifiline antidoot puudub.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ravimid, teised hüpertensioonivastased ravimid, ATC-kood: C02KX02.

#### Toimemehhanism

Ambrisentaan on suukaudselt toimiv propioonhappe klassi ERA, mis on selektiivne endoteliin A (ET<sub>A</sub>) retseptori suhtes. Endoteliinil on tähtis roll PAH-i patofüsioloogias.

Ambrisentaan on tugevatoimeline (Ki 0,016 nM) ja väga selektiivne ET<sub>A</sub> antagonist (ligikaudu 4000 korda selektiivsem ET<sub>A</sub> kui ET<sub>B</sub> suhtes).

Ambrisentaan blokeerib ET<sub>A</sub> retseptorite alatiüübi, mis paikneb peamiselt veresoonte silelihasrakkudel ja südamelihaskududel. See hoiab ära teiseste signaalsüsteemide endoteliini poolt vahendatud aktivatsiooni, mis põhjustab vasokonstriksiooni ja silelihasrakkude proliferatsiooni.

Ambrisentaani selektiivsus ET<sub>A</sub> retseptori suhtes üle ET<sub>B</sub> retseptori peaks säilitama ET<sub>B</sub> retseptorite poolt vahendatud vasodilataatorite lämmastikoksiidi ja prostatsükliini produktsiooni.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks randomiseeritud, topeltpimedat, mitmekeskuselist, platseebokontrolliga III faasi keskset uuringut. Esimeses uuringus osales 201 patsienti ja selles võrreldi 5 mg ja 10 mg annuseid platseeboga. Teises uuringus osales 192 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 2,5 mg ja 5 mg annuseid platseeboga. Mõlemas uuringus lisati ambrisentaan patsientide baasravile, mis võis sisaldada kombineeritult digoksiini, antikoagulante, diureetikume, hapnikravi ja vasodilataatoreid (kaltsiumikanalite blokaatorid, AKE inhibiitorid). Uuringutesse kaasatud patsientidel esines IPAH või sidekoehaigusega (PAH-CTD) seotud PAH. Enamikel patsientidel esinesid WHO II (38,4%) või III funktsionaalse klassi (55,0%) sümptomid. Uuringutesse ei kaasatud olemasoleva maksahaigusega (tsirroos või kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) ja muud spetsiifilist PAH ravi (nt prostanoide) saavaid patsiente. Nendes uuringutes hemodünaamilisi näitajaid ei hinnatud.

III faasi uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks koormustaluvuse paranemine, mida hinnati muutuse järgi algväärtusest kuue minuti käimistesti (6MWD) põhjal 12 nädala möödudes. Mõlemas uuringus ilmnis ambrisentaaniga ravitud patsientidel käimistesti tulemuste oluline paranemine ambrisentaani mõlema annuse puhul.

Esimeses ja teises uuringus oli 5 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal algväärtusega võrreldes vastavalt 30,6 m (95% CI: 2,9...58,3; p=0,008) ja 59,4 m (95% CI: 29,6...89,3; p<0,001). esimeses uuringus oli 10 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal 51,4 m (95% CI: 26,6...76,2; p <0,001).

Viidi läbi III faasi uuringute eelnevalt kindlaksmääratud kombineeritud analüüs. 6MWD platseebo järgi kohandatud keskmine paranemine oli 44,6 m (95% CI: 24,3...64,9; p<0,001) 5 mg annuse ja 52,5 m (95% CI: 28,8...76,2; p<0,001) 10 mg annuse puhul.

Teises uuringus pikenes ambrisentaani toimel (kombineeritud annuse rühm) oluliselt aeg PAH kliinilise halvenemiseni platseeboga võrreldes (p<0,001); demonstreeriti riskisuhte 80% vähenemist (95% CI: 47...92%). Näitaja hõlmas: surm, kopsusiirdamine, hospitaliseerimine PAH tõttu, kodade septostoomia, teiste PAH ravimite lisamine ja varajase katkestamise kriteeriumid. Kombineeritud annuse rühmas täheldati SF-36 terviseküsimustiku füüsilise aktiivsuse skaalal näitajate statistiliselt olulist suurenemist ( $3,41 \pm 6,96$ ) platseeboga võrreldes ( $-0,20 \pm 8,14$ , p=0,005). Ravi ambrisentaaniga viis Borgi düspnoe indeksi (BDI) statistiliselt olulise paranemiseni 12. nädalal (platseebo järgi kohandatud BDI -1,1 (95% CI: -1,8...-0,4; p=0,019; kombineeritud annuse rühm)).

#### Pikaajalised andmed

Esimesse ja teise uuringusse kaasatud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise avatud jätku-uuringuga (n=383). Kombineeritud keskmine ekspositsioon oli ligikaudu  $145 \pm 80$  nädalat ning maksimaalne ekspositsioon oli ligikaudu 295 nädalat. Selle uuringu peamised primaarsed tulemusnäitajad olid ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete esinemus ja raskus, sh seerumi LFT. Selles uuringus ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooni korral täheldatud ohutusosalased leiud olid üldiselt vastavuses 12-nädalases platseebokontrolliga läbiviidud uuringus täheldatutega.

Ambrisentaani saanud isikutel (ambrisentaani kombineeritud annuse rühm) oli 1-aasta elulemuse tõenäosus 93% ja 2-aasta elulemuse tõenäosus 85% ning 3-aasta elulemuse tõenäosus 79%.

Avatud uuringus (maksafunktsiooni analüüsi ohutusuuring) uuriti ambrisentaani kasutamist 36 patsiendil, et hinnata seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedust patsientidel, kes olid eelnevalt muu ERA-ravi katkestanud aminotransferaaside kõrvalekallete tõttu. Keskmiselt 53 nädalat kestnud ambrisentaani ravi jooksul ei täheldatud ühelgi uuringusse kaasatud patsiendil kinnitatud ALAT aktiivsuse tõusu seerumis  $>3xULN$ , mis vajanuks ravi püsivat lõpetamist. 50% patsientidest suurendati selle aja jooksul ambrisentaani annust 5 mg-lt 10 mg-ni.

Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise ( $>3xULN$ ) kumulatiivne esinemissagedus kõigis II ja III faasi uuringutes (sh vastavad avatud jätku-uuringud) oli 17/483 keskmiselt 79,5 nädalat kestnud ravi vältel. See tähendab 2,3 juhtu ambrisentaanravi 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalises avatud jätku-uuringus oli 2 aasta risk seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemiseks  $>3xULN$  ambrisentaaniga ravitud patsientidel 3,9%.

#### Muud kliinilised andmed

II faasi uuringus täheldati PAH haigetel 12 nädala möödudes (n=29) hemodünaamiliste näitajate paranemist. Ravi ambrisentaaniga viis keskmise südameindeksi suurenemise, kopsuarteri keskmise rõhu languse ja keskmise pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse vähenemiseni.

Ambrisentaaniga ravi ajal on teatatud süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 12-nädalases platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus

algväärtusest ravi lõpuks vastavalt 3 mm Hg ja 4,2 mm Hg. Süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus püsis pikaajalises avatud jätku-uuringus kuni 4 aastat pärast ravi lõppu ambrisentaaniga.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid ambrisentaani või sildenafili farmakokineetikale ning ravimite kombinatsioon oli hästi talutav. Patsientide arv, kes said jätku-uuringus ja maksafunktsiooni analüüsi ohutusuuringus samaaegselt ambrisentaani ja sildenafili, oli vastavalt 22 (5,7%) ja 17 (47%). Nendel patsientidel ei ole muid ohutusprobleeme täheldatud.

#### Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis tadalafiiliga

Viidi läbi mitmekeskuseline topeltpime aktiivse võrdlusravimiga juhtumipõhine III faasi tulemusnäitajate uuring, et hinnata ambrisentaani ja tadalafiili esialgse kombineerimise efektiivsust võrreldes ambrisentaani või tadalafiili monoterapiaga 500-l varem ravi mittesaanud PAH haigel, kes randomiseeriti vastavalt vahekorras 2:1:1. Ükski patsient ei saanud ainult platseebot. Esmane analüüs oli kombinatsioonravi rühm vs ühendatud monoterapiia rühmad. Tehti ka kombinatsioonravi rühma ja üksikute monoterapiia rühmade toetavad võrdlused. Vastavalt uurijate kriteeriumidele ei kaasatud uuringusse väljendunud aneemia, vedelikupeetuse või harvaesinevate silma võrkkesta haigustega patsiente. Uuringusse ei kaasatud ka patsientide ravielsete ALAT ja ASAT väärtustega >2xULN.

Enne uuringut ei olnud 96% patsientidest saanud ühtegi eelnevat PAH-spetsiifilist ravi ning diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahelise aja mediaan oli 22 päeva. Patsiendid alustasid ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga ning tadalafiili annust suurendati 4. nädalal 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8. nädalal 10 mg-ni, välja arvatud juhul, kui esinesid probleemid ravitaluvusega. Topeltpimeravi kestuse mediaan kombinatsioonravi puhul oli üle 1,5 aasta.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kliinilise ebaõnnestumise juhtumi esmakordse tekkimiseni, mis olid määratletud kui:

- surm või
- hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu,
- haiguse progresseerumine;
- mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus.

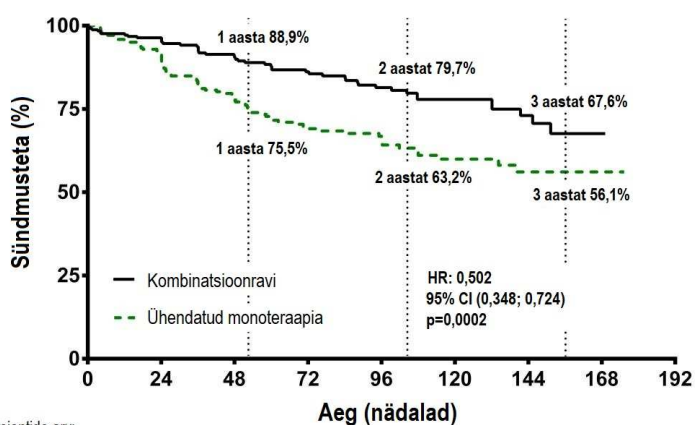
Kõikide patsientide keskmine vanus oli 54 aastat (SD 15; vahemik 18...75 aastat). Patsientide uuringueelne WHO funktsionaalne klass oli II (31%) või III (69%). Uuringupopulatsioonis oli etioloogia järgi kõige sagedasem idiopaatiline või pärilik PAH (56%), millele järgnesid sidekoehaigustest tingitud PAH (37%), ravimite ja toksiinidega (3%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega (2%) ja HIV-ga (2%) seotud PAH. WHO II ja III funktsionaalse klassi patsientidel oli keskmine uuringueelne 6MWD 353 meetrit.

#### Tulemusnäitajad

Kombinatsioonravi viis kombineeritud kliinilise ebaõnnestumise tulemusnäitaja riski 50% vähenemiseni (riskitiheduste suhe [*hazard ratio*, HR] 0,502, 95% CI: 0,348...0,724; p=0,0002) kuni viimase hindamise visiidini võrreldes ühendatud monoterapiia rühmaga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime tulenes hospitaliseerimiste 63% vähenemisest kombinatsioonravi puhul, ilmnes varakult ja oli püsiv. Kombinatsioonravi efektiivsus esmase tulemusnäitaja osas oli kooskõlas üksikute monoterapiatega võrreldes ning vanuse, etnilise kuuluvuse, geograafilise piirkonna ning etioloogia (IPAH/hPAH ja PAH-CTD) alamrühmade lõikes. Toime oli märkimisväärne nii II kui III funktsionaalse klassi patsientidel.

#### **Joonis 1**

### Aeg kliinilise ebaõnnestumiseni



Riskiga patsientide arv:

Kombinatsioonravi:	253	229	186	145	106	71	36	4
Ühendatud monoteraapia:	247	209	155	108	77	49	25	5

**Tabel 1**

	<b>Ambrisentaan + tadalafiil (N=253)</b>	<b>Ühendatud monoteraapia (N=247)</b>	<b>Ambrisentaani monoteraapia (N=126)</b>	<b>Tadalafiili monoteraapia (N=121)</b>
<b>Aeg esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumini (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Kliiniline ebaõnnestumine, arv (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponent esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumina (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Surm (kõik põhjused)	9 (4,%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Haiguse progresseerumine	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
<b>Aeg esimese hospitaliseerimiseni PAH süvenemise tõttu (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Esimene hospitaliseerimine, arv (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,372	0,323	0,442
p-väärtus, logaritmiline		0,0002	<0,0001	0,0124

astaktest				
-----------	--	--	--	--

### Teisesed tulemusnäitajad

Testiti teiseseid tulemusnäitajaid:

**Tabel 2**

Teisesed tulemusnäitajad (muutus ravieelsest 24. nädalani)	Ambrisentaan + tadalafiil	Ühendatud monoterapia	Erinevus ja usaldusvahemik	p-väärtus
NT-proBNP (% vähenemine)	-67,2	-50,4	% erinevus - 33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
24. nädalal rahuldava kliinilise ravivastuse saavutanud uuritavate %	39	29	Šansside suhe 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (meetrid, mediaanmuutus)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

### Idiopaatiline kopsufibroos

Läbi on viidud uuring, kus osales 492 idiopaatilise kopsufibroosiga patsienti (ambrisentaan N=329, platseebo N=163), kellest 11%-l esines sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon (WHO 3. grupp), kuid see uuring lõpetati ennetähtaegselt, kui ilmnes, et esmast efektiivsuse tulemusnäitajat ei saavutata (ARTEMIS-IPF uuring). Ambrisentaani grupis täheldati üheksakümnet (27%) idiopaatilise kopsufibroosi progresseerumise (sh respiratoorsetel põhjustel hospitaliseerimised) või surma juhtu võrreldes 28 juhuga (17%) platseebogrupis. Seetõttu on ambrisentaan vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb idiopaatiline kopsufibroos koos sekundaarse pulmonaalhüpertensiooniga või ilma (vt lõik 4.3).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Inimorganismis imendub ambrisentaan kiiresti. Suukaudse manustamise järgselt saabub ambrisentaani maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) tüüpiliselt ligikaudu 1,5 tundi pärast ravimi manustamist nii täis kui tühja kõhuga. Terapeutilise annusevahemiku piires suurenevad  $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) proportsionaalselt annusega. Püsikontsentratsioon saabub üldjuhul pärast 4 päeva kestnud korduvat annustamist.

Toidu mõju hindav uuring, mille käigus manustati tervetele vabatahtlikele ambrisentaani nii tühja kõhuga kui koos rasvarikka einega, näitas  $C_{max}$  vähenemist 12% võrra, samal ajal kui AUC ei muutunud. See maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine ei ole kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani võtta koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Ambrisentaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Ambrisentaani seonduvus plasmavalkudega *in vitro* oli keskmiselt 98,8% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,2...20 mikrogrammi/ml. Ambrisentaan seondub peamiselt albumiiniga (96,5%) ning vähemal määral alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiiniga.

Ambrisentaani jaotumine erütrotsüütidesse on vähene; keskmine vere:plasma suhe on 0,57 ja 0,61 vastavalt meestel ja naistel.

#### Biotransformatsioon

Ambrisentaan on mitte-sulfoonamiid (propioonhape) ERA.

Ambrisentaani glükuronidatsioon toimub mitme UGT isoensüümi (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) kaudu ning moodustub ambrisentaanglükuroniid (13%). Ambrisentaan läbib ka oksüdatiivse metabolismi peamiselt CYP3A4 ning vähemal määral CYP3A5 ja CYP2C19 vahendusel ning moodustub 4-hüdroksümetüülambrisentaan (21%), mis glükuroniseerub edasi 4-hüdroksümetüülambrisentaani glükuroniidiks (5%). 4-hüdroksümetüülambrisentaani afiinsus inimese endoteliini retseptori suhtes on 65 korda väiksem kui ambrisentaanil. Seetõttu ei suurenda 4-hüdroksümetüülambrisentaan plasmas saavutatavate kontsentratsioonide puhul (umbes 4% ambrisentaani suhtes) ambrisentaani farmakoloogilist toimet. Eeldatakse, et 4-hüdroksümetüülambrisentaan ei mõjuta ambrisentaani farmakoloogilist aktiivsust.

*In vitro* andmed näitavad, et ambrisentaan kontsentratsioonil 300 µM põhjustas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (kuni 30%) või tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (kuni 25%) vähem kui 50% inhibeerimise. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei omanud ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja NTCP. Samuti ei indutseerinud ambrisentaan roti hepatotsüütides MRP2, Pgp ega BSEP valgu ekspressiooni. Seega näitavad *in vitro* andmed, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures (plasma  $C_{max}$  kuni 3,2 µM) ei või eeldada ambrisentaani toimet UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 suhtes ega tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 suhtes ega BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 või NTCP poolt vahendatud transpordi suhtes.

20 tervel vabatahtlikul uuriti püsikontsentratsiooni faasis ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet varfariini ühekordse annuse (25 mg) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale, mida mõõdeti PT ja INR järgi. Ambrisentaanil ei olnud kliiniliselt olulist toimet varfariini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. Sarnaselt ei mõjutanud varfariini samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

19 tervel vabatahtlikul uuriti 7 päeva vältel manustatud sildenafili (20 mg kolm korda ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale ja 7 päeva vältel manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet sildenafili ühekordse annuse farmakokineetikale. Peale ambrisentaani manustamisele järgnenud sildenafili  $C_{max}$  13% suurenemise ei täheldatud muid sildenafili, N-desmetüülsildenafili ja ambrisentaani farmakokineetiliste näitajate muutusi. Sildenafili  $C_{max}$  vähest suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.5).

Ambrisentaani püsikontsentratsiooni (10 mg üks kord ööpäevas) toimet talalafiili ühekordse annuse farmakokineetikale ja korduvalt manustatud talalafiili (40 mg üks kord ööpäevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale uuriti 23 tervel vabatahtlikul. Ambrisentaanil puudus kliiniliselt oluline toime talalafiili farmakokineetikale. Sarnaselt ei mõjutanud talalafiili samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

16 tervel vabatahtlikul uuriti ketokonasooli korduva manustamise (400 mg üks kord ööpäevas) mõju ambrisentaani ühekordse 10 mg annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani ekspositsioon, mõõdetuna  $AUC_{(0-inf)}$  ja  $C_{max}$  järgi, suurenes vastavalt 35% ja 20%. See ekspositsiooni muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani manustada koos ketokonasooliga.

Tervetel vabatahtlikel hinnati tsüklosporiin A korduva manustamise (100...150 mg kaks korda ööpäevas) toimet ambrisentaani (5 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale ning ambrisentaani korduva manustamise (5 mg üks kord ööpäevas) toimet tsüklosporiin A (100...150 mg kaks korda ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Tsüklosporiin A korduvate annuste manustamisel suurenesid ambrisentaani  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-t)}$  (vastavalt 48% ja 121%). Nende muutuste põhjal peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord päevas, kui seda manustatakse koos

tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Samas puudus ambrisentaani korduvatel annustel kliiniliselt oluline toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Tervetel vabatahtlikel uuriti rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) ühekordse ja korduva manustamise toimet ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Pärast rifampitsiini esialgsete annuste manustamist täheldati ambrisentaani  $AUC_{(0-\tau)}$  mõõduvat suurenemist (121% ja 116% vastavalt pärast rifampitsiini esimese ja teise annuse manustamist), eeldatavasti rifampitsiini poolt esile kutsutud OATP pärssimise tõttu. Samas puudus pärast rifampitsiini korduvate annuste manustamist 8. päevaks kliiniliselt oluline mõju ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb ravi alustamisel rifampitsiiniga hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

15 tervel vabatahtlikul uuriti ambrisentaani (10 mg) korduva manustamise mõju digoksiini ühekordse annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani korduvate annuste manustamine viis digoksiini  $AUC_{0-\text{last}}$  ja minimaalse kontsentratsiooni vähese suurenemiseni ja digoksiini  $C_{\text{max}}$  suurenemiseni 29 % võrra. Ambrisentaani korduvate annuste puhul täheldatud digoksiini ekspositsiooni suurenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks ning digoksiini annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Tervetel vabatahtlikel naistel uuriti 12 päeva jooksul manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) toimet etinüülöstradioli (35 µg) ja noretindrooni (1 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordse annuse farmakokineetikale.  $C_{\text{max}}$  ja  $AUC_{(0-\infty)}$  vähenesid veidi etinüülöstradioli (vastavalt 8% ja 4%) ning suurenesid veidi noretindrooni puhul (vastavalt 13% ja 14%). Need etinüülöstradioli või noretindrooni ekspositsiooni muutused olid väikesed ning ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt olulised (vt lõik 4.5).

#### Eritumine

Ambrisentaan ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapiga pärast maksas ja/või väljaspool maksa toimunud metabolismi. Pärast suukaudset manustamist eritub ligikaudu 22% manustatud annusest uriiniga, millest muutumatul kujul ambrisentaan moodustab 3,3%. Inimestel jääb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 13,6...16,5 tundi.

#### Patsientide erigrupid

Tervete vabatahtlike ja PAH haigete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal puudus vanusel või sool oluline mõju ambrisentaani farmakokineetikale (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Ambrisentaan ei metaboliseeru olulisel määral neerudes ega eritu neerude kaudu. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et kreatiniini kliirens on statistiliselt oluline muutuja, mis mõjutab ambrisentaani oraalset kliirensit. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on oraalset kliirensi vähenemine mõõdukas (20...40%) ning seetõttu puudub sellel tõenäoliselt kliiniline tähtsus. Kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

#### *Maksakahjustus*

Ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga ning seetõttu võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni ( $C_{\text{max}}$  ja AUC) suurenemist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et oraalne kliirens vähenes bilirubiinisisalduse suurenemise tagajärjel. Kuid bilirubiini toime on mõõdukas (võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle bilirubiinisisaldus on 0,6 mg/dl, on suurenenud bilirubiinisisaldusega (4,5 mg/dl) patsiendil ligikaudu 30% väiksem ambrisentaani oraalne kliirens). Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada raske maksakahjustuse või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega (>3xULN) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ravimrühmale iseloomuliku esmase farmakoloogilise toime tõttu võib ambrisentaani suur ühekordne annus (st üleannustamine) alandada arteriaalset rõhku ning põhjustada hüpotensiooni ja vasodilatatsiooniga seotud sümptomeid.

Ambrisentaan ei ole sapphapete transpordi inhibiitor ega põhjusta väljendunud maksakahjustust.

Ninaõõne epiteeli põletikku ja muutusi on täheldatud närilistel pärast pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste juures, mis on madalamad inimestel saavutatavast terapeutilisest tasemest. Koertel täheldati ambrisentaani suurte annuste pikaajalise manustamise järgselt (ekspositsioon üle 20 korra suurem kui patsientidel) vähest põletikulist reaktsiooni.

Ninaluu hüperplaasiat on täheldatud rottidel, kellel saavutatud ambrisentaani ekspositsiooni väärtused olid 3 korda suuremad kliinilisest AUC-st. Ninaluu hüperplaasiat ei ole täheldatud ambrisentaaniga ravitud hiirtel või koertel. Teiste ravimite kasutamiskogemuse põhjal on rottidel täheldatud ninaluu hüperplaasia teadaolev reaktsioon ninapõletikule.

Ambrisentaan oli klastogeenne, kui seda testiti suurtes kontsentratsioonides imetajarakkudes *in vitro*. Bakterites ja kahes *in vivo* näriliste uuringus ei leitud tõendeid ambrisentaani mutageensusest või genotoksilisest toimest.

2-aastase kestusega suukaudse manustamise uuringutes rottidel ja hiirtel ei esinenud kartsinogeenset potentsiaali. Isastel rottidel täheldati vaid kergelt piimanäärme fibroadenoomi, healoomulise kasvaja, esinemissageduse tõusu ainult kõige suuremate annuste manustamisel. Ambrisentaani selle annuse (põhineb tasakaaluseisundi AUC-l) süsteemse ekspositsiooni isastel rottidel oli 6-kordne võrreldes sellega, mis saavutatakse 10 mg/päevas kliinilise annuse manustamisega.

Seemnetorukeste atroofiat, mis oli mõnikord seotud aspermiaga, täheldati suukaudsete korduvate annuste toksilisuse ja fertiilsuse uuringutes isastel rottidel ja hiirtel ilma ohutuse piirväärtusteta. Muutused munandites ei olnud uuringute ravivabadel perioodidel täielikult taanduvad. Samas ei täheldatud munandite muutusi kuni 39-nädalase kestusega uuringutes koertel, kus ravimi ekspositsioon oli AUC põhjal 35 korda suurem kui inimestel. Isastel rottidel ei avaldanud ambrisentaan kõikides testitud annustes (kuni 300 mg/kg/päevas) toimet spermatoosidide liikuvusele. Annuses 300 mg/kg/päevas täheldati kergelt morfoloogiliselt normaalsete spermatoosidide arvu langust (<10%), kuid seda ei leitud annuses 100 mg/kg/päevas (mis ületab >9 korda kliiniliselt kasutatava annuse 10 mg/päevas). Ambrisentaani toime meeste viljakusele on teadmata.

Rottidel ja küülikutel on ambrisentaan olnud teratogeenne. Kõigi uuritud annuste puhul täheldati alalõualuu, keele ja/või suulae muutusi. Lisaks täheldati rottidel tehtud uuringus vatsakese vaheseina defekte, suurte veresoonte defekte, kilpnäärme ja tüümuse arenguhäireid, basisfenoidluu luustumise esinemissageduse suurenemist ja nabaarteri sagedasemat paiknemist kusepõiest vasakul pool parema poole asemel. Teratogeensus on ERAde kahtlustatav klassiefekt.

Ambrisentaani manustamine emastele rottidele tiinuse lõpust kuni imetamise lõpuni põhjustas muutusi emaslooma käitumises, poegade elulemuse lühenemist ja järglaste reproduktiivsushäireid (lahangul täheldati väikeseid munandeid) ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 3 korda suuremad kui AUC maksimaalse inimesele soovitatava annuse kasutamisel.

Noortel rottidel, kellele manustati ambrisentaani suukaudselt üks kord ööpäevas 7. postnataalsest päevast kuni 26., 36. või 62. postnataalse päevani, ilmnes aju kaalu vähenemine (-3% kuni -8%) ilma morfoloogiliste või neurokäitumuslike muutusteta pärast hingamiskahinate, apnoe ja hüpoksia teket. Need toimed tekkisid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid AUC põhjal ligikaudu 1,8...7 korda suuremad väärtustest, mida täheldati lastel (vanuses 9...15 aastat) pärast 10 mg manustamist. Selle leiukliiniline tähtsus lastele ei ole täielikult teada.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED



## **6.1 Abiainete loetelu**

### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E 460)  
Naatriumkroskarmelloos (E 468)  
Magneesiumstearaat (E 470b)

### Tableti kate

Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Letsitiin (soja) (E322)  
Võlupunane AC alumiiniumlakk (E129)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

36 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Valge PVC-PVDC/alumiinium blister: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Läbipaistev PVC-PE-PVDC/alumiinium blister: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge PVC-PVDC/alumiinium blisterid või läbipaistev PVC-PE-PVDC/alumiinium blisterid. Pakendi suurus 30 x 1 õhukese polümeerikattega tableti üksikannuselises blisterites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Viin  
Austria

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

5 mg: 1014320  
10 mg: 1014420

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.12.2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2021