

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ambicipren 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ambicipren 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ambicipren 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg αμβρισεντάνης.

Ambicipren 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg αμβρισεντάνης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις

Ambicipren 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει περίπου 37,50 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), περίπου 0,14 mg λεκιθίνης (σόγια) (E322) και περίπου 0,08 mg χρωστικής Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Ambicipren 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει περίπου 37,50 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), περίπου 0,14 mg λεκιθίνης (σόγια) (E322) και περίπου 0,19 mg Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ambicipren 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο χαραγμένο με “5” στη μία πλευρά.

Ambicipren 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο χαραγμένο με “10” στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ambicipren ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας (FC) II έως III κατά ΠΟΥ περιλαμβανομένης της χρήσης σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα έχει διαπιστωθεί σε ιδιοπαθή ΠΑΥ (ΙΠΑΥ) και σε ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από γιατρό με εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΠΑΥ.

Δοσολογία

Μονοθεραπεία με αμβρισεντάνη

Το Ambicirpen θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, ξεκινώντας από τη δόση των 5 mg άπαξ ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ημερησίως, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή.

Αμβρισεντάνη σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη, το Ambicirpen θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 10 mg άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη AMBITION, οι ασθενείς λάμβαναν 5 mg αμβρισεντάνης ημερησίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες, πριν η δόση αυξηθεί στα 10 mg, ανάλογα με την ανοχή (βλέπε παράγραφο 5.1). Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη, οι ασθενείς ξεκινούσαν με λήψη 5 mg αμβρισεντάνης και 20 mg ταδαλαφίλης. Ανάλογα με την ανοχή, η δόση της ταδαλαφίλης αυξανόταν στα 40 mg μετά από 4 εβδομάδες και η δόση της αμβρισεντάνης αυξανόταν στα 10 mg μετά από 8 εβδομάδες. Αυτό το πέτυχαν περισσότεροι από 90% των ασθενών. Οι δόσεις μπορούσαν επίσης να μειωθούν, ανάλογα με την ανοχή.

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η απότομη διακοπή της αμβρισεντάνης δεν σχετίζεται με υποτροπιάζουσα επιδείνωση της ΠΑΥ.

Όταν συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη Α, η δόση της αμβρισεντάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με αμβρισεντάνη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε αυτή την υποομάδα και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή αν η δόση αυξηθεί στα 10 mg αμβρισεντάνη.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η αμβρισεντάνη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση). Καθώς οι κύριες οδοί μεταβολισμού της αμβρισεντάνη είναι η γλουκουρονίδωση και η οξείδωση, με επακόλουθη απέκκριση στη χολή, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αναμένεται να αυξήσει την έκθεση (C_{max} και AUC) στο αμβρισεντάνη. Επομένως, δεν θα πρέπει να ξεκινά αγωγή με αμβρισεντάνη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερες από 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (>3xULN), βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμβρισεντάνης

σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.3 σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα σε νεαρά ζώα).

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται το δισκίο να καταπίνεται ολόκληρο και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
Συνιστάται το δισκίο να μην σπάζεται, να μην θρυμματίζεται και να μην μασιέται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αρχικές τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και/ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)) >3xULN (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF), με ή χωρίς δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αμβρισεντάνη δεν έχει μελετηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών, ώστε να καθοριστεί η αναλογία οφέλους/κινδύνου σε ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου I κατά ΠΟΥ.

Η αποτελεσματικότητα της αμβρισεντάνης ως μονοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου IV κατά ΠΟΥ. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας συνιστώμενης για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη).

Ηπατική λειτουργία

Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας έχουν συσχετιστεί με ΠΑΥ. Περιστατικά συμβατά με αυτοάνοση ηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης πιθανής έξαρσης υποκείμενης αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατική βλάβη και αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δυναμικώς σχετιζόμενα με τη θεραπεία, έχουν παρατηρηθεί με αμβρισεντάνη (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Επομένως, οι τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT και AST) θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της χορήγησης αμβρισεντάνη και η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τιμές αναφοράς ALT και/ή AST >3xULN (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση των ALT και AST. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σταθερή, ανεξήγητη, κλινικώς σημαντική αύξηση της ALT και/ή της AST ή αν η αύξηση της ALT και/ή της AST συνοδεύεται από σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης (π.χ. ίκτερος), η αγωγή με αμβρισεντάνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ικτέρου, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης αμβρισεντάνη μετά την αποκατάσταση των τιμών των ηπατικών ενζύμων. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου.

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη έχουν συσχετιστεί με τους ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERA), συμπεριλαμβανομένης της αμβρισεντάνης . Οι περισσότερες από αυτές τις μειώσεις παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας και η αιμοσφαιρίνη γενικά σταθεροποιήθηκε μετά από αυτό το διάστημα. Οι μέσες μειώσεις από την αρχική τιμή (που κυμαίνονταν από 0,9 έως 1,2 g/dL) στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης παρέμειναν για έως 4 έτη θεραπείας με αμβρισεντάνη στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια παράταση των βασικών κλινικών δοκιμών φάσεως 3. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αναιμίας που απαιτούσαν μετάγγιση αιμοσφαιρίων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη αγωγής με αμβρισεντάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με κλινικά σημαντική αναιμία. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και/ή αιματοκρίτη συνιστάται να μετρώνται κατά τη διάρκεια της αγωγής με αμβρισεντάνη , για παράδειγμα, στον 1 μήνα, στους 3 μήνες και στη συνέχεια περιοδικά, σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Αν παρατηρηθεί κλινικά σημαντική μείωση στην αιμοσφαιρίνη ή στον αιματοκρίτη και έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν αυξημένη όταν αμβρισεντάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη (15% συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας), συγκριτικά με την επίπτωση της αναιμίας όταν αμβρισεντάνη και η ταδαλαφίλη χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες (7% και 11%, αντίστοιχα).

Κατακράτηση υγρών

Περιφερικό οίδημα έχει παρατηρηθεί με ERA, συμπεριλαμβανομένης της αμβρισεντάνης . Οι περισσότερες περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος σε κλινικές μελέτες με αμβρισεντάνη ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, αν και το περιφερικό οίδημα μπορεί να εμφανιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα σε ασθενείς ≥ 65 ετών. Περιφερικό οίδημα έχει αναφερθεί συχνότερα με 10 mg αμβρισεντάνη στις κλινικές μελέτες μικρής διάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν περιπτώσεις κατακράτησης υγρών μέσα σε διάστημα μερικών εβδομάδων από την έναρξη της χορήγησης αμβρισεντάνη , σε ορισμένες από τις οποίες χρειάστηκε παρέμβαση με διουρητικό ή νοσηλεία για ρύθμιση των υγρών ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Εάν οι ασθενείς έχουν προϋπάρχουσα υπερφόρτωση υγρών, αυτό πρέπει να αντιμετωπισθεί καταλλήλως κλινικά πριν από την έναρξη χορήγησης αμβρισεντάνη .

Αν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική κατακράτηση υγρών κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμβρισεντάνη , με ή χωρίς σχετιζόμενη αύξηση του σωματικού βάρους, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω εκτίμηση προκειμένου να προσδιοριστεί η αιτία, όπως αμβρισεντάνη ή υποκείμενη καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η ενδεχόμενη ανάγκη για ειδική αγωγή ή διακοπή της θεραπείας με αμβρισεντάνη . Η συχνότητα εμφάνισης του περιφερικού οιδήματος ήταν αυξημένη όταν αμβρισεντάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη (45% συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας), σε σύγκριση με την συχνότητα εμφάνισης του περιφερικού οιδήματος όταν αμβρισεντάνη και η ταδαλαφίλη χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες (38% και 28%, αντίστοιχα). Η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος ήταν υψηλότερη εντός του πρώτου μήνα από την έναρξη της θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με Ambicirpen παρά μόνο εάν το αποτέλεσμα ενός τεστ κύησης πριν τη θεραπεία είναι αρνητικό και εάν χρησιμοποιείται μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης. Εάν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με το ποια οδηγία πρέπει να δοθεί για αντισύλληψη σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμβουλής από γυναικολόγο. Συνιστώνται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμβρισεντάνη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως είναι οι ERA, όταν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Επομένως, εάν οι ασθενείς με ΠΑΥ εμφανίσουν οξύ πνευμονικό οίδημα κατά τη διάρκεια λήψης της αμβρισεντάνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμβρισεντάνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Έκδοχα

Τα δισκία Ambicipren περιέχουν λακτόζη.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία Ambicipren περιέχουν λεκιθίνη που παράγεται από σόγια.

Εάν ένας ασθενής έχει υπερευαισθησία στη σόγια, δεν πρέπει να λαμβάνει αμβρισεντάνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τα δισκία Ambicipren περιέχουν την αζωχρωστική Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Αυτή χρωστική μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Τα δισκία Ambicipren περιέχουν νάτριο (νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη).

Τα δισκία Ambicipren περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αμβρισεντάνη δεν αναστέλλει, ούτε επάγει φάσης I ή II ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε *in vitro* και *in vivo* μη κλινικές μελέτες, που σημαίνει ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα η αμβρισεντάνη να τροποποιήσει το προφίλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών.

Η πιθανότητα επαγωγής της δραστηριότητας του CYP3A4 από την αμβρισεντάνη διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές και τα αποτελέσματα έδειξαν απουσία επαγωγικής δράσης της αμβρισεντάνης στο ισοένζυμο CYP3A4.

Κυκλοσπορίνη Α

Η συγχορήγηση αμβρισεντάνης και κυκλοσπορίνης Α σε σταθεροποιημένη κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση στην έκθεση σε αμβρισεντάνη σε υγιείς εθελοντές. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή από την κυκλοσπορίνη Α μεταφορέων και μεταβολικών ενζύμων που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης. Επομένως, η δόση της αμβρισεντάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη Α (βλέπε παράγραφο 4.2). Πολλαπλές δόσεις αμβρισεντάνη δεν είχαν επίδραση στην έκθεση της κυκλοσπορίνης Α, συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της κυκλοσπορίνης Α.

Ριφαμπικίνη

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης (ενός αναστολέα πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων [OATP], ισχυρού επαγωγέα του CYP3A και του 2C19 και επαγωγέα του P-gp και των ουριδινο-διφωφο-γλυκουρονοσυλτρανσφερασών [UGT]) σχετίστηκε με παροδική (περίπου διπλάσια) αύξηση της έκθεσης σε αμβρισεντάνη μετά από αρχικές δόσεις σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, μέχρι την 8^η ημέρα, η χορήγηση ριφαμπικίνης σε σταθερή κατάσταση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε αμβρισεντάνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμβρισεντάνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

Η συγχορήγηση αμβρισεντάνη με αναστολέα φωσφοδιεστεράσης, είτε σιλденаφίλη είτε ταδαλαφίλη

(και τα δύο υποστρώματα του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές, δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική του αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης ή της αμβρισεντάνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Άλλες στοχευμένες θεραπείες για την ΠΑΥ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμβρισεντάνης όταν συγχωρηγείται με άλλες θεραπείες για την ΠΑΥ (π.χ. προστανοειδή και διαλυτοί διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης) δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΑΥ (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν αναμένονται ειδικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τους διαλυτούς διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης ή τα προστανοειδή με βάση τα γνωστά δεδομένα βιομετασχηματισμού (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τα φάρμακα αυτά. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχωρήγησης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μία κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, δοσολογία σταθερής κατάστασης με αμβρισεντάνη 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε σημαντικά την φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης, συστατικών ενός σταθερού συνδυασμού αντισυλληπτικού από του στόματος (βλέπε παράγραφο 5.2). Με βάση αυτή τη φαρμακοκινητική μελέτη, η αμβρισεντάνη δεν αναμένεται να επηρεάζει σημαντικά την έκθεση σε αντισυλληπτικά που έχουν ως βάση οιστρογόνα ή προγεσταγόνα.

Βαρφαρίνη

Η αμβρισεντάνη δεν είχε επιδράσεις στη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης και στην αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.2). Επίσης η βαρφαρίνη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης. Επιπλέον, σε ασθενείς, η αμβρισεντάνη δεν παρουσίασε καμία συνολική επίδραση στην εβδομαδιαία δόση των αντιπηκτικών τύπου βαρφαρίνης, στον χρόνο προθρομβίνης (PT) και στο International Normalised Ratio (INR).

Κετοκοναζόλη

Η χορήγηση κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης σε αμβρισεντάνη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Επίδραση της αμβρισεντάνης σε ξενοβιοτικούς μεταφορείς

In vitro, η αμβρισεντάνη δεν είχε ανασταλτική επίδραση στους ανθρώπινους μεταφορείς σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένης της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein - BCRP), της πρωτεΐνης διασταυρούμενης αντοχής 2 (multi-drug resistance related protein 2 - MRP2), της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (bile salt export pump - BSEP), των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1 και OATP1B3) και του πολυπεπτιδίου συμμεταφοράς ταυροχολικού νατρίου (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide - NTCP).

Η αμβρισεντάνη είναι ένα υπόστρωμα εκροής μέσω Pgp.

In vitro μελέτες σε ηπατοκύτταρα αρουραίου έδειξαν, επίσης, ότι η αμβρισεντάνη δεν επήγαγε την έκφραση των πρωτεϊνών Pgp, BSEP ή MRP2.

Η χορήγηση σε σταθερή κατάσταση αμβρισεντάνης σε υγιείς εθελοντές δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης διγοξίνης, ενός υποστρώματος Pgp (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αμβρισεντάνη, εκτός εάν το αποτέλεσμα του τεστ κύησης πριν τη θεραπεία είναι αρνητικό και χρησιμοποιείται μία αξιόπιστη

μέθοδος αντισύλληψης. Συνιστώνται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμβρισεντάνη.

Κύηση

Η αμβρισεντάνη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αμβρισεντάνη έχει τερατογόνο δράση. Δεν υπάρχει εμπειρία στον άνθρωπο.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν αμβρισεντάνη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο βλάβης του εμβρύου και να γίνεται αλλαγή θεραπείας εάν παρουσιαστεί εγκυμοσύνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμβρισεντάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της αμβρισεντάνης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Συνεπώς, ο θηλασμός αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμβρισεντάνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Η ανάπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα έχει συσχετιστεί με τη χρόνια χορήγηση ERA, συμπεριλαμβανομένου της αμβρισεντάνης (βλέπε παράγραφο 5.3). Αν και στη μελέτη ARIES-E δεν βρέθηκε σαφής ένδειξη δυσμενούς επίδρασης της μακροχρόνιας έκθεσης σε αμβρισεντάνη στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, η χρόνια χορήγηση αμβρισεντάνη σχετίστηκε με μεταβολές στους δείκτες σπερματογένεσης. Παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης inhibin-B στο πλάσμα και αύξηση της συγκέντρωσης FSH στο πλάσμα. Η επίδραση στην ανθρώπινη ανδρική γονιμότητα δεν είναι γνωστή αλλά μία επιδείνωση της σπερματογένεσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Σε κλινικές μελέτες η χρόνια χορήγηση της αμβρισεντάνης δεν συσχετίστηκε με μεταβολή της τεστοστερόνης πλάσματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αμβρισεντάνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της αμβρισεντάνης (όπως υπόταση, ζάλη, αδυναμία, κόπωση) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή νοητικές ικανότητες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για το πώς θα μπορούσαν να επηρεαστούν από την αμβρισεντάνη πριν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της αμβρισεντάνης έχει εκτιμηθεί ως μονοθεραπεία και/ή σε συνδυασμό σε κλινικές δοκιμές σε περισσότερους από 1.200 ασθενείς με ΠΑΥ (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες προσδιορίστηκαν από τα δεδομένα μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής δοκιμής διάρκειας 12 εβδομάδων, περιλαμβάνονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Πληροφορίες από μεγαλύτερης διάρκειας, μη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (ARIES-E και AMBITION (συνδυασμός με ταδαλαφίλη) περιλαμβάνεται επίσης παρακάτω. Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία ή τη χορήγηση της αμβρισεντάνης σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να μην ήταν γνωστές από πριν. Με πιο μακροχρόνια παρατήρηση σε μη ελεγχόμενες μελέτες (μέσο διάστημα παρατήρησης 79 εβδομάδες), το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις βραχυπρόθεσμες μελέτες. Επίσης παρουσιάζονται τακτικά δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Περιφερικό οίδημα, κατακράτηση υγρών και κεφαλαλγία (συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας από

παραρρινοκολπίτιδα και ημικρανίας) ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με αμβρισεντάνη. Η υψηλότερη δόση (10 mg) συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και το περιφερικό οίδημα έτεινε να είναι πιο σοβαρό σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στις κλινικές μελέτες μικρής διάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση, η κατηγορία συχνότητας αναφέρεται στην υψηλότερη δόση της αμβρισεντάνης. Οι κατηγορίες συχνότητας δεν συνυπολογίζουν άλλους παράγοντες, όπως διαφορετική διάρκεια μελετών, προϋπάρχουσες καταστάσεις και χαρακτηριστικά αναφοράς ασθενών. Οι κατηγορίες ανεπιθύμητων ενεργειών που ορίζονται με βάση την εμπειρία κλινικών δοκιμών, μπορεί να μην αναλογούν στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της συνήθους κλινικής πρακτικής. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Αμβρισεντάνη (ARIES-C και μετεγκριτικά)	Αμβρισεντάνη (AMBITION και ARIES-E)	Συνδυασμός με ταδαλαφίλη (AMBITION)
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>			
Αναιμία (μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης)	Συχνές ¹	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνησμός)	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>			
Κεφαλαλγία (συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα, ημικρανίας)	Πολύ συχνές ²	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ζάλη	Συχνές ³	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			
Θαμπή όραση, διαταραχή της όρασης	Μη γνωστές ⁴	Συχνές	Συχνές

<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>			
Εμβοές	ΔΑ	ΔΑ	Συχνές
Αιφνίδια απώλεια ακοής	ΔΑ	ΔΑ	Όχι συχνές
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>			
Καρδιακή ανεπάρκεια	Συχνές ⁵	Συχνές	Συχνές
Αίσθημα παλμών	Συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>			
Υπόταση	Συχνές ³	Συχνές	Συχνές
Έξαψη	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Συγκοπή	Όχι συχνές ³	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>			
Επίσταξη	Συχνές ³	Συχνές	Συχνές
Δύσπνοια	Συχνές ^{3,6}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Συμφόρηση της ανώτερης αναπνευστικής οδού (π.χ. ρινική, κόλπων του προσώπου), κολπίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα	Συχνές ⁷		
Ρινοφαρυγγίτιδα		Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κολπίτιδα, ρινίτιδα		Συχνές	Συχνές
Ρινική συμφόρηση		Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>			
Ναυτία, έμετος, διάρροια	Συχνές ³		
Ναυτία		Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος		Συχνές	Πολύ συχνές
Διάρροια		Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>			
Ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνές ^{3,8}	ΔΑ	ΔΑ
Αυτοάνοση ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνές ^{3,8}	ΔΑ	ΔΑ
Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Συχνές ³	ΔΑ	ΔΑ
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>			
Εξάνθημα	ΔΑ	Συχνές ⁹	Συχνές ⁹
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>			
Περιφερικό οίδημα, κατακράτηση υγρών	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θωρακικό άλγος/δυσφορία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
Εξασθένιση	Συχνές ³	Συχνές	Συχνές
Κόπωση	Συχνές ³	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές

ΔΑ – δεν αναφέρεται

¹ Βλέπε παράγραφο ‘Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών’

² Η συχνότητα εμφάνισης κεφαλαλγίας φάνηκε να είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 10 mg αμβρισεντάνη .

³ Τα δεδομένα προήλθαν από την τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια της φαρμακοεπαγρύπνησης και οι συχνότητες βασίστηκαν σε εμπειρία από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

⁴ Τα δεδομένα προέρχονται από την τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια της φαρμακοεπαγρύπνησης , οι συχνότητες βασίστηκαν σε στατιστικά μοντέλα δεδομένων από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο,

⁵ Τα περισσότερα αναφερθέντα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζονταν με κατακράτηση υγρών. Τα δεδομένα προέρχονται από την τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια της φαρμακοεπαγρύπνησης , οι συχνότητες βασίστηκαν σε στατιστικά μοντέλα δεδομένων από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο,

⁶ Περιστατικά επιδείνωσης της δύσπνοιας ασαφούς αιτιολογίας έχουν αναφερθεί σύντομα μετά την έναρξη θεραπείας με αμβρισεντάνη .

⁷ Η επίπτωση ρινικής συμφόρησης ήταν δοσοεξαρτώμενη κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμβρισεντάνη .

⁸ Περιστατικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων έξαρσης αυτοάνοσης ηπατίτιδας και ηπατικής βλάβης, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμβρισεντάνη .

⁹ Το εξάνθημα περιλαμβάνει ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα και κνησμώδες εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναιμίας που απαιτούσαν μεταγγίσεις αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένης αιμοσφαιρίνης (αναιμία) ήταν μεγαλύτερη με τη δόση των 10 mg αμβρισεντάνη . Στις ελεγχόμενες με εικονικό

φάρμακο, Φάσης 3 κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, σημειώθηκε μείωση των μέσων συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς των ομάδων της αμβρισεντάνης, η οποία ανιχνεύθηκε σε διάστημα 4 εβδομάδων (μείωση κατά 0,83 g/dL). Οι μέσες μεταβολές από τις αρχικές τιμές φάνηκε να σταθεροποιούνται μέσα στις επόμενες 8 εβδομάδες. Συνολικά, 17 ασθενείς (6,5%) στις ομάδες θεραπείας της αμβρισεντάνης παρουσίασαν μειώσεις της αιμοσφαιρίνης $\geq 15\%$ από την αρχική τιμή και με πτώση κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων

Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με ΠΑΥ με ημερήσιες δόσεις αμβρισεντάνης μεγαλύτερες των 10 mg. Σε υγιείς εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των 50 και 100 mg (5πλάσιες έως 10πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης) συσχετίστηκαν με κεφαλαλγία, εξάψεις, ζάλη, ναυτία και ρινική συμφόρηση.

Λόγω του μηχανισμού δράσης, τυχόν υπερδοσολογία της αμβρισεντάνης θα μπορούσε δυνητικά να προκαλέσει υπόταση (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, ενδεχομένως να χρειαστεί ενεργός καρδιαγγειακή υποστήριξη. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο διαθέσιμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιυπερτασικά, άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX02

Μηχανισμός δράσης

Η αμβρισεντάνη είναι ένας από του στόματος ERA, εκλεκτικός για τον υποδοχέα ενδοθηλίνης A (ET_A) της κατηγορίας του προπανοϊκού οξέος. Η ενδοθηλίνη διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΠΑΥ.

- Η αμβρισεντάνη είναι ένας ισχυρός (K_i 0,016 nM) και ισχυρά εκλεκτικός ανταγωνιστής του ET_A (περίπου 4000 φορές περισσότερο εκλεκτικός για το ET_A σε σχέση με το ET_B).
- Η αμβρισεντάνη αναστέλλει τον υπότυπο του υποδοχέα ET_A, ο οποίος εντοπίζεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και στα καρδιακά μυοκύτταρα. Αυτό αποτρέπει την ενεργοποίηση συστημάτων δεύτερων αγγελιοφόρων από την ενδοθηλίνη που συνεπάγεται αγγειοσύσπαση και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων.
- Η εκλεκτικότητα της αμβρισεντάνης για τον υποδοχέα ET_A έναντι του ET_B αναμένεται ότι διατηρεί την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών μονοξειδίου του αζώτου και προστακυκλίνης που μεσολαβείται από τον υποδοχέα ET_B.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, βασικές μελέτες Φάσης 3 (ARIES-1 και 2). Η ARIES-1 συμπεριέλαβε 201 ασθενείς και συνέκρινε την αμβρισεντάνη 5 mg και 10 mg με εικονικό φάρμακο. Η ARIES-2 συμπεριέλαβε 192 ασθενείς και συνέκρινε την αμβρισεντάνη 2,5 mg και 5 mg με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο

μελέτες, η αμβρισεντάνη προστέθηκε στην υποστηρικτική/βασική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει διγοξίνη, αντιπηκτικά, διουρητικά, οξυγόνο και αγγειοδιασταλτικά (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς ΜΕΑ). Οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν ΠΑΥ ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (ΠΑΥ-CTD). Η πλειονότητα των ασθενών είχε συμπτώματα λειτουργικής τάξης II (38,4%) ή τάξης III (55,0%) κατά ΠΟΥ. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (κίρρωση ή κλινικά σημαντικώς αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών) καθώς και ασθενείς που χρησιμοποιούσαν άλλη στοχευμένη θεραπεία για ΠΑΥ (π.χ. προστανοειδή). Στις μελέτες αυτές δεν εκτιμήθηκαν αιμοδυναμικές παράμετροι.

Το κύριο καταληκτικό σημείο για τις μελέτες Φάσης 3 ήταν η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση βάσει της μεταβολής από την αρχική τιμή στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 minute walk distance-6MWD) στις 12 εβδομάδες. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία με αμβρισεντάνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην 6MWD για κάθε δόση αμβρισεντάνη .

Η βελτίωση με διόρθωση για το εικονικό φάρμακο της μέσης 6MWD την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς ήταν 30,6 m (95% CI: 2,9 έως 58,3, p=0,008) και 59,4 m (95% CI: 29,6 έως 89,3, p<0,001) για την ομάδα των 5 mg, στις μελέτες ARIES 1 και 2 αντίστοιχα. Η βελτίωση με διόρθωση για το εικονικό φάρμακο της μέσης 6MWD την εβδομάδα 12 σε ασθενείς της ομάδας των 10 mg στη μελέτη ARIES-1 ήταν 51,4 m (95% CI: 26,6 έως 76,2, p <0,001).

Στις μελέτες Φάσης 3 πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συνδυαστική ανάλυση (ARIES-C). Η μέση βελτίωση της 6MWD με διόρθωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 44,6 m (95% CI: 24,3 έως 64,9; p<0,001) για τη δόση των 5 mg και 52,5 m (95% CI: 28,8 έως 76,2, p<0,001) για τη δόση των 10 mg.

Στη μελέτη ARIES-2, η αμβρισεντάνη (ομάδα συνδυασμένης δόσης) καθυστέρησε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,001) και η αναλογία κινδύνου έδειξε μια μείωση 80% (95% CI: 47% έως 92%). Το τελικό σημείο περιλάμβανε: θάνατο, μεταμόσχευση πνευμόνων, νοσηλεία για ΠΑΥ, κολπική διαφραγματοστομία, προσθήκη άλλων θεραπευτικών παραγόντων για ΠΑΥ και κριτήρια πρόωμης διαφυγής. Στην ομάδα συνδυασμένης δόσης, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση ($3,41 \pm 6,96$) στην κλίμακα σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36 Health Survey, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($-0,20 \pm 8,14$, p=0,005). Η αγωγή με αμβρισεντάνη οδήγησε σε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στον Δείκτη Δύσπνοιας Borg (Borg Dyspnea Index-BDI) την εβδομάδα 12 (διόρθωση BDI για το εικονικό φάρμακο $-1,1$ (95% CI: $-1,8$ έως $-0,4$, p=0,019, ομάδα συνδυασμένης δόσης).

Μακροχρόνια δεδομένα

Οι ασθενείς που εισήχθησαν στις μελέτες ARIES-1 και 2 μπορούσαν να συμμετέχουν σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, ανοικτού σχεδιασμού, τη μελέτη ARIES-E (n=383). Η συνδυασμένη μέση έκθεση ήταν περίπου 145 ± 80 εβδομάδες και η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 295 εβδομάδες. Τα κύρια πρωτεύοντα τελικά σημεία αυτής της μελέτης ήταν η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την μακροχρόνια έκθεση στην αμβρισεντάνη , συμπεριλαμβανομένων των λειτουργικών δοκιμασιών ήπατος στον ορό. Τα ευρήματα ασφαλείας που παρατηρήθηκαν με μακροχρόνια έκθεση στην αμβρισεντάνη σε αυτή τη μελέτη ήταν γενικά συμβατά με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 12 εβδομάδων.

Η παρατηρηθείσα πιθανότητα επιβίωσης σε άτομα που ελάμβαναν αμβρισεντάνη (ομάδα συνδυασμένης δόσης αμβρισεντάνης) στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 93%, 85% και 79% αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού (AMB222), η αμβρισεντάνη μελετήθηκε σε 36 ασθενείς, με σκοπό να εκτιμηθεί η επίπτωση αυξημένων συγκεντρώσεων αμινοτρανσφερασών στον ορό σε ασθενείς που είχαν διακόψει προηγουμένως άλλη θεραπεία με ERA, εξαιτίας διαταραχών στις τρανσαμινάσες. Σε μέσο διάστημα 53 εβδομάδων θεραπείας με αμβρισεντάνη , κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επιβεβαιωμένη τιμή ALT >3xULN στον ορό που να απαιτούσε οριστική διακοπή της αγωγής. Στη διάρκεια αυτού του διαστήματος, το 50% των ασθενών είχαν μεταβεί από 5 mg σε 10 mg αμβρισεντάνη .

Η αθροιστική επίπτωση των διαταραχών στις αμινοτρανσφεράσες ορού >3xULN σε όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων παρατάσεων ανοικτού σχεδιασμού) ήταν 17 σε 483 άτομα με μέση διάρκεια έκθεσης 79,5 εβδομάδες. Αυτό αντιπροσωπεύει μία συχνότητα επεισοδίων 2,3 ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης στο αμβρισεντάνη . Στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ARIES-E, ο κίνδυνος στα 2 έτη αύξησης των αμινοτρανσφερασών του ορού >3xULN σε ασθενείς που ελάμβαναν αμβρισεντάνη ήταν 3,9%.

Λοιπές κλινικές πληροφορίες

Βελτίωση σε αιμοδυναμικές παραμέτρους παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά από 12 εβδομάδες (n=29) σε μία μελέτη Φάσης 2 (AMB220). Η θεραπεία με αμβρισεντάνη οδήγησε σε αύξηση στον μέσο καρδιακό δείκτη, μείωση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και μείωση των μέσων πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχει αναφερθεί με τη θεραπεία με αμβρισεντάνη . Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, η μέση μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης από την αρχική τιμή μέχρι το τέλος της θεραπείας ήταν 3 mmHg και 4,2 mmHg αντίστοιχα. Η μέση μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε για έως και 4 έτη θεραπείας με αμβρισεντάνη στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια μελέτη ARIES E.

Δεν σημειώθηκαν κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης ή της σιλδεναφίλης κατά τη διάρκεια μιας μελέτης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές και ο συνδυασμός τους ήταν καλά ανεκτός. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν παράλληλα αμβρισεντάνη και σιλδεναφίλη στις μελέτες ARIES-E και AMB222 ήταν 22 ασθενείς (5,7%) και 17 ασθενείς (47%), αντίστοιχα. Στους ασθενείς αυτούς δεν διαπιστώθηκε κανένας επιπλέον λόγος ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

Μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα σύγκρισης, καθοδηγούμενη από συμβάντα, Φάσης 3 μελέτη έκβασης (AMB112565/AMBITION), διεξήχθη με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του αρχικού συνδυασμού αμβρισεντάνη με ταδαλαφίλη έναντι της μονοθεραπείας με αμβρισεντάνη ή με ταδαλαφίλη, σε 500 ασθενείς με ΠΑΥ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1:1, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν έλαβε εικονικό φάρμακο μόνο. Η κύρια ανάλυση αφορούσε την ομάδα που έλαβε το συνδυασμό έναντι των ομάδων που έλαβαν τις μονοθεραπείες συγκεντρωτικά. Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, υποστηρικτικές συγκρίσεις της ομάδας της συνδυαστικής θεραπείας έναντι κάθε μίας εκ των ομάδων της μονοθεραπείας. Ασθενείς με σημαντική αναιμία, κατακράτηση υγρών ή σπάνιες νόσους του αμφιβληστροειδούς αποκλείστηκαν, σύμφωνα με τα κριτήρια των ερευνητών. Αποκλείστηκαν, επίσης, ασθενείς με τιμές ALT και AST >2xULN κατά την έναρξη της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, 96% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγουμένως κάποια ειδική θεραπεία για την ΠΑΥ, και ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την ένταξη στη μελέτη ήταν 22 ημέρες. Οι ασθενείς ξεκίνησαν με λήψη αμβρισεντάνη 5 mg και ταδαλαφίλης 20 mg, και οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν σε 40 mg ταδαλαφίλης κατά την εβδομάδα 4, και 10 mg αμβρισεντάνη κατά την εβδομάδα 8, εκτός εάν υπήρχαν προβλήματα ανοχής. Η διάμεση διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας με τη συνδυαστική θεραπεία ήταν μεγαλύτερη από 1,5 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση ενός συμβάντος κλινικής αποτυχίας, το οποίο οριζόταν ως:

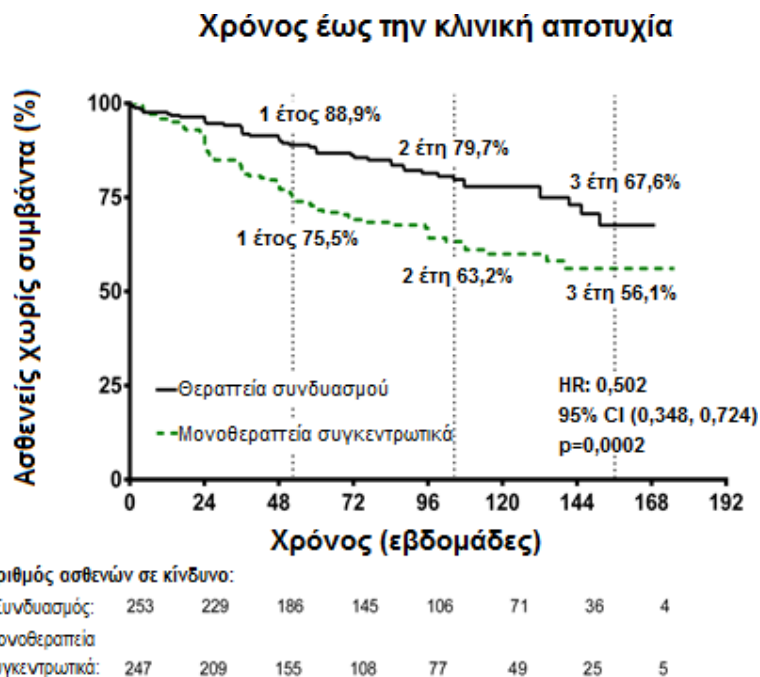
- θάνατος, ή
- νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ,
- εξέλιξη της νόσου,
- μη ικανοποιητική μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση.

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 54 έτη (SD 15, εύρος 18–75 έτη). Η λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν II (31%) και III (69%). Η ιδιοπαθής ή κληρονομούμενη ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (56%), ακολουθούμενη από την ΠΑΥ λόγω νοσημάτων του συνδετικού ιστού (37%), την ΠΑΥ που σχετιζόταν με φάρμακα και τοξίνες (3%), διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (2%) και HIV (2%). Οι ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II και III κατά ΠΟΥ είχαν μέση αρχική τιμή 353 μέτρα στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6MWD).

Καταληκτικά σημεία έκβασης

Η θεραπεία με τη συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε μείωση κατά 50% του κινδύνου (αναλογία κινδύνου [HR] 0,502, 95% CI: 0,348 έως 0,724, $p=0,0002$) του σύνθετου καταληκτικού σημείου κλινικής αποτυχίας έως την επίσκεψη τελικής αξιολόγησης, συγκριτικά με τις ομάδες της μονοθεραπείας συγκεντρωτικά [Εικόνα 1 και Πίνακας 1]. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα προήλθε από τη μείωση των νοσηλείων κατά 63% με τη συνδυαστική θεραπεία, εμφανίστηκε νωρίς και διατηρήθηκε. Η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή κατά τη σύγκριση με τις επιμέρους μονοθεραπείες, καθώς και στις υποομάδες με βάση την ηλικία, την εθνική καταγωγή, τη γεωγραφική περιοχή και την αιτιολογία (IPAH /hPAH και PAH-CTD). Το αποτέλεσμα ήταν σημαντικό τόσο για τους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II όσο και για τους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας III.

Εικόνα 1



Πίνακας 1

	Αμβρισεντάνη + Ταδαλαφίλη (N=253)	Μονοθεραπεία συγκεντρωτικά (N=247)	Μονοθεραπεία με αμβρισεντάνη (N=126)	Μονοθεραπεία με ταδαλαφίλη (N=121)
Χρόνος έως το πρώτο συμβάν κλινικής αποτυχίας (βάσει αξιολόγησης)				
Κλινική αποτυχία, αρ. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)

Τιμή P, έλεγχος Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Συνιστώσες του πρώτου συμβάντος κλινικής αποτυχίας (βάσει αξιολόγησης)				
Θάνατος (από οποιαδήποτε αιτία)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Εξέλιξη της νόσου	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Μη ικανοποιητική μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Χρόνος έως την πρώτη νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ (βάσει αξιολόγησης)				
Πρώτη νοσηλεία, αρ. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Τιμή P, έλεγχος Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ελέγχθηκαν:

Πίνακας 2

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 24)	Αμβρισεντάνη + Ταδαλαφίλη	Μονοθεραπεία συγκεντρωτικά	Διαφορά και διάστημα εμπιστοσύνης	Τιμή p
NT-proBNP (% μείωση)	-67,2	-50,4	% διαφορά -33,8, 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% ασθενείς που πέτυχαν ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 24	39	29	Αναλογία πιθανοτήτων 1,56, 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (μέτρα, διάμεση μεταβολή)	49,0	23,8	22,75 m, 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση

Μία μελέτη 492 ασθενών (αμβρισεντάνη N=329, εικονικό φάρμακο N=163) με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF), 11% των οποίων είχαν δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (WHO κατηγορία 3), διεξήχθη, αλλά διεκόπη πρόωρα όταν διαπιστώθηκε ότι το πρωτεύον τελικό σημείο

αποτελεσματικότητας δεν μπορούσε να επιτευχθεί (μελέτη ARTEMIS-IPF). Ενεήντα περιστατικά (27%) εξέλιξης της IPF (συμπεριλαμβανομένων εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω αναπνευστικών προβλημάτων) ή θανάτων παρατηρήθηκαν στην ομάδα της αμβρισεντάνης συγκριτικά με 28 περιστατικά (17%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Για το λόγο αυτό η αμβρισεντάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με IPF, με ή χωρίς δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αμβρισεντάνη απορροφάται ταχέως στους ανθρώπους. Μετά από χορήγηση από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) της αμβρισεντάνης στο πλάσμα παρατηρούνται κατά κανόνα 1,5 ώρες περίπου μετά τη δόση τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μετά από λήψη τροφής. Η C_{max} και η περιοχή που περικλείεται από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) αυξάνονται ευθέως ανάλογα με τη δόση για το φάσμα των θεραπευτικών δόσεων. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται γενικά μετά από 4 ημέρες επαναλαμβανόμενης δοσολογίας.

Μια μελέτη επίδρασης της τροφής, που περιελάμβανε χορήγηση αμβρισεντάνης σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας και μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έδειξε ότι η C_{max} ήταν μειωμένη κατά 12%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Η μείωση αυτή στη μέγιστη συγκέντρωση δεν έχει κλινική σημασία και επομένως, η αμβρισεντάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η αμβρισεντάνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η *in vitro* σύνδεση της αμβρισεντάνης με πρωτεΐνες πλάσματος ήταν, κατά μέσο όρο, 98,8% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης για εύρος 0,2 – 20 μικρογραμμάρια/ml. Η αμβρισεντάνη συνδέεται κυρίως με λευκοματίνη (96,5%) και σε μικρότερο βαθμό με άλφα₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η κατανομή της αμβρισεντάνης σε ερυθροκύτταρα είναι μικρή, με μέση αναλογία αίματος/πλάσματος 0,57 και 0,61 σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η αμβρισεντάνη είναι ένας μη σουλφοναμιδικός (ανάλογο προπανοϊκού οξέος) ERA.

Η αμβρισεντάνη υφίσταται γλυκουρονίδωση μέσω διαφόρων ισοενζύμων UGT (UGT1A9S, UGT2B7S και UGT1A3S) με σκοπό το σχηματισμό αμβρισεντάνης glucuronide (13%). Η αμβρισεντάνη υφίσταται επίσης οξειδωτικό μεταβολισμό κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP3A5 και CYP2C19 με σκοπό το σχηματισμό 4-hydroxymethyl αμβρισεντάνης (21%), που γλυκουρονιδώνεται περαιτέρω σε 4-hydroxymethyl αμβρισεντάνης glucuronide (5%). Η συγγένεια σύνδεσης του 4-hydroxymethyl αμβρισεντάνης για τον ανθρώπινο υποδοχέα ενδοθηλίνης είναι 65 φορές μικρότερη από της αμβρισεντάνης. Συνεπώς, σε συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα (περίπου 4% σε σχέση με τη μητρική ουσία αμβρισεντάνης), το 4-hydroxymethyl αμβρισεντάνης δεν αναμένεται να συμβάλλει στη φαρμακολογική δράση της αμβρισεντάνης.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η αμβρισεντάνη στα 300 μM οδήγησε σε αναστολή μικρότερη του 50 % των UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (έως 30%) ή των ενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (έως 25%). *In vitro*, η αμβρισεντάνη δεν έχει ανασταλτική δράση στους ανθρώπινους μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένων των Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και NTCP, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, η αμβρισεντάνη δεν επήγαγε την έκφραση των πρωτεϊνών MRP2, Pgp ή BSEP σε ηπατοκύτταρα αρουραίων. Συνδυαστικά, τα *in vitro* δεδομένα υποστηρίζουν ότι το αμβρισεντάνης, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (C_{max} στο πλάσμα έως 3,2 μM), δεν θα αναμενόταν να έχει επίδραση στα ένζυμα UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ή στα ένζυμα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6,

2E1, 3A4 του κυτοχρώματος P450 ή στη μεταφορά μέσω των BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ή NTCP.

Οι επιδράσεις της αμβρισεντάνης σε σταθερή κατάσταση (10 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης (25 mg), βάσει των PT και INR, διερευνήθηκαν σε 20 υγιείς εθελοντές. Η αμβρισεντάνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης. Παρομοίως, η συγχορήγηση με βαρφαρίνη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι επιδράσεις της σιλденаφίλης (20 mg τρεις φορές ημερησίως) χορηγούμενου επί 7 ημέρες στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης αμβρισεντάνη, καθώς και οι επιδράσεις της αμβρισεντάνης (10 mg άπαξ ημερησίως) χορηγούμενου επί 7 ημέρες στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης, διερευνήθηκαν σε 19 υγιείς εθελοντές. Εκτός από μία αύξηση 13% στη C_{max} της σιλденаφίλης μετά από συγχορήγηση αμβρισεντάνη, δεν υπήρξαν άλλες μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της σιλденаφίλης, του N-desmethyl-sildenafil και της αμβρισεντάνης. Αυτή η μικρή αύξηση στη C_{max} της σιλденаφίλης δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η επίδραση της αμβρισεντάνης (10 mg άπαξ ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση στην φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως ταδαλαφίλης, καθώς και οι επιδράσεις της ταδαλαφίλης (40 mg άπαξ ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση στην φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως αμβρισεντάνη μελετήθηκαν σε 23 υγιείς εθελοντές. Η αμβρισεντάνη δεν παρουσίασε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της ταδαλαφίλης. Παρομοίως, η συγχορήγηση με ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας κετοκοναζόλης (400 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης 10 mg αμβρισεντάνη διερευνήθηκαν σε 16 υγιείς εθελοντές. Η έκθεση στην αμβρισεντάνη βάσει της $AUC_{(0-inf)}$ και της C_{max} ήταν αυξημένη κατά 35% και 20%, αντίστοιχα. Αυτή η μεταβολή στην έκθεση δεν είναι πιθανό ότι έχει κλινική σημασία και, επομένως Η αμβρισεντάνη μπορεί να συγχορηγείται με κετοκοναζόλη.

Η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων κυκλοσπορίνης A (100-150 mg δύο φορές την ημέρα) στην φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (5 mg άπαξ ημερησίως) και η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων αμβρισεντάνη (5 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης A σε σταθεροποιημένη κατάσταση (100-150 mg δύο φορές την ημέρα) μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Η C_{max} και η $AUC_{(0-\tau)}$ της αμβρισεντάνης αυξήθηκαν (48% και 121%, αντίστοιχα) παρουσία πολλαπλών δόσεων κυκλοσπορίνης A. Βάσει αυτών των μεταβολών, η δόση της αμβρισεντάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως όταν συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη A (βλέπε παράγραφο 4.2). Ωστόσο, οι πολλαπλές δόσεις αμβρισεντάνη δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη A, συνεπώς δεν δικαιολογείται ρύθμιση της δόσης της κυκλοσπορίνης A.

Οι επιδράσεις της οξείας και της επαναλαμβανόμενης χορήγησης ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) στην φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης σε σταθερή κατάσταση (10 mg άπαξ ημερησίως) μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Μετά τις αρχικές δόσεις ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μία παροδική αύξηση της $AUC_{(0-\tau)}$ της αμβρισεντάνης (121% και 116% μετά την πρώτη και δεύτερη δόση ριφαμπικίνης αντίστοιχα), προφανώς λόγω αναστολής του OATP μέσω της ριφαμπικίνης. Ωστόσο, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση στη έκθεση της αμβρισεντάνης έως την ημέρα 8 μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης. Οι ασθενείς που κάνουν θεραπεία με αμβρισεντάνη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας αμβρισεντάνη (10 mg) στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης διγοξίνης διερευνήθηκαν σε 15 υγιείς εθελοντές. Οι πολλαπλές δόσεις αμβρισεντάνη είχαν ως αποτέλεσμα μικρές αυξήσεις στην AUC_{0-last} της διγοξίνης και στις

συγκεντρώσεις στο κατώτατο σημείο δράσης της, καθώς και μία αύξηση 29% στη C_{max} της διγοξίνης. Η αύξηση της έκθεσης στη διγοξίνη που παρατηρήθηκε με πολλαπλές δόσεις αμβρισεντάνη δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική και δεν ενδείκνυται τροποποίηση της δόσης της διγοξίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η επίδραση της χορήγησης αμβρισεντάνη (10 mg άπαξ ημερησίως) για 12 ημέρες στην φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης αντισυλληπτικού από του στόματος που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη (35 µg) και νορεθινδρόνη (1 mg), μελετήθηκε σε υγιείς εθελόντριες. Η C_{max} και η $AUC_{(0-\infty)}$ ήταν ελαφρά μειωμένες για την αιθινυλοιστραδιόλη (8% και 4%, αντίστοιχα) και ελαφρά αυξημένες για την νορεθινδρόνη (13% και 14%, αντίστοιχα). Οι μεταβολές αυτές στην έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη ή νορεθινδρόνη ήταν μικρές και είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η αμβρισεντάνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως στη χολή, μέσω ηπατικού και/ή εξωηπατικού μεταβολισμού. Το 22% περίπου της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύεται στα ούρα μετά από χορήγηση από του στόματος, με το 3,3% να είναι αμετάβλητο αμβρισεντάνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα στους ανθρώπους κυμαίνεται από 13,6 έως 16,5 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε υγιείς εθελόντες και σε ασθενείς με ΠΑΥ, η φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο ή την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αμβρισεντάνη δεν υφίσταται σημαντικό νεφρικό μεταβολισμό ή νεφρική κάθαρση (απέκκριση). Σε μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, η κάθαρση κρεατινίνης βρέθηκε ότι αποτελεί μια στατιστικά σημαντική συµμεταβλητή, που επηρεάζει την κάθαρση του από του στόματος χορηγούμενου αμβρισεντάνη. Το μέγεθος μείωσης της κάθαρσης του από του στόματος χορηγούμενου φαρμάκου, σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι μέτριο (20-40%) και επομένως είναι απίθανο να έχει κάποια κλινική σημασία. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στη χρήση του σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς οι κύριες οδοί μεταβολισμού της αμβρισεντάνης είναι η γλυκουρονίδωση και η οξειδωση, με επακόλουθη απέκκριση στη χολή, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι αναμενόμενο να αυξήσει την έκθεση (C_{max} και AUC) στο αμβρισεντάνη. Σε μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, η κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση καταδείχθηκε ότι είναι μειωμένη σε συνάρτηση με την αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης. Ωστόσο, ο βαθμός επίδρασης της χολερυθρίνης είναι μέτριος (σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή με χολερυθρίνη 0,6 mg/dl, ένας ασθενής με αύξηση χολερυθρίνης 4,5 mg/dl θα έχει 30% περίπου χαμηλότερη κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση αμβρισεντάνη). Η φαρμακοκινητική της αμβρισεντάνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η θεραπεία με αμβρισεντάνη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή κλινικά σημαντικά αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών ($>3xULN$) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λόγω της κύριας φαρμακολογικής δράσης της κατηγορίας, μία υψηλή εφάπαξ δόση αμβρισεντάνη (δηλ. υπερδοσολογία) ενδέχεται να μειώσει την αρτηριακή πίεση και υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσει υπόταση και συμπτώματα που σχετίζονται με αγγειοδιαστολή.

Η αμβρισεντάνη δεν έχει δείξει ότι αναστέλλει τη μεταφορά χολικών οξέων ή ότι έχει έκδηλη ηπατοτοξική δράση.

Σε τρωκτικά έχει παρατηρηθεί φλεγμονή και μεταβολές στο επιθήλιο της ρινικής κοιλότητας, μετά από χρόνια χορήγηση σε εκθέσεις μικρότερες των θεραπευτικών επιπέδων για τους ανθρώπους. Σε σκύλους, φλεγμονώδεις αντιδράσεις ήπιας μορφής παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση υψηλής δόσης αμβρισεντάνη σε εκθέσεις μεγαλύτερες από 20πλάσιες αυτών που παρατηρούνται σε ασθενείς.

Υπερπλασία των ηθμοειδών ρινικών κογχών έχει παρατηρηθεί στη ρινική κοιλότητα αρουραίων που έλαβαν αμβρισεντάνη, σε επίπεδα έκθεσης 3πλάσια της κλινικής AUC. Υπερπλασία του ρινικού οστού δεν έχει παρατηρηθεί με αμβρισεντάνη σε ποντικούς ή σε σκύλους. Στον αρουραίο, η υπερπλασία της ρινικής κόγχης είναι μία αναγνωρισμένη αντίδραση στη ρινική φλεγμονή, βάσει της εμπειρίας με άλλες ουσίες.

Η αμβρισεντάνη είχε κλαστογόνο δράση, όταν εξετάστηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνων ή γονοτοξικών επιδράσεων της αμβρισεντάνης δεν παρατηρήθηκε σε βακτήρια ή σε δύο *in vivo* μελέτες σε τρωκτικά.

Σε διεικτικές μελέτες από του στόματος χορήγησης σε αρουραίους και ποντικούς, δεν υπήρξαν ενδείξεις ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μία μικρή αύξηση σε ινοαδενώματα μαστού, ενός καλοήθους όγκου, παρατηρήθηκε σε άρρενες αρουραίους με την υψηλότερη ημερήσια δόση. Η συστηματική έκθεση στην αμβρισεντάνη αρρένων αρουραίων σε αυτή τη δόση (με βάση την AUC σε σταθερή κατάσταση) ήταν 6 φορές αυτής που επιτεύχθηκε με την κλινική δόση των 10 mg/ημέρα.

Ατροφία των ορχικών σωληναρίων, η οποία συσχετίστηκε περιστασιακά με ασπερμία, παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος και μελέτες γονιμότητας με άρρενες αρουραίους και ποντικούς χωρίς περιθώριο ασφαλείας. Κατά τη διάρκεια των περιόδων χωρίς δόση οι μεταβολές στους όρχεις δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στους όρχεις σε μελέτες σε σκύλους διάρκειας μέχρι 39 εβδομάδων με έκθεση 35 φορές μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται στους ανθρώπους βάσει της AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, δεν υπήρξαν επιδράσεις της αμβρισεντάνης στην κινητικότητα του σπέρματος για όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν (έως 300 mg/kg/ημέρα). Μία μικρή (<10%) μείωση του ποσοστού του μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα, αλλά όχι στα 100 mg/kg/ημέρα (>9 φορές σε σχέση με την κλινική έκθεση στα 10 mg/ημέρα). Η επίδραση της αμβρισεντάνης στην ανθρώπινη ανδρική γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

Η αμβρισεντάνη έχει καταδειχθεί ότι έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και κονίλους. Ανωμαλίες της κάτω γνάθου, της γλώσσας και/ή της υπερώας παρατηρήθηκαν με όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Επίσης, η μελέτη σε αρουραίους έδειξε αυξημένη επίπτωση ελλειμμάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ανωμαλιών αγγείων του κορμού, διαταραχών του θυρεοειδούς και του θύμου αδένου, οστεοποίησης της βάσης του σφηνοειδούς οστού και παρουσίας της ομφαλικής αρτηρίας στην αριστερή πλευρά της ουροδόχου κύστης αντί της δεξιάς. Η τερατογένεση είναι ένα εικαζόμενο αποτέλεσμα της κατηγορίας των ERA.

Η χορήγηση αμβρισεντάνης σε θήλειες αρουραίες από την όψιμη κύηση μέχρι τη γαλουχία είχε ως αποτέλεσμα δυσμενείς επιδράσεις στη μητρική συμπεριφορά, μειωμένη επιβίωση των νεογνών και διαταραχή της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων (με παρατήρηση μικρών όρχεων στη νεκροψία), με έκθεση 3πλάσια της AUC της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο.

Σε νεαρούς αρουραίους που λάμβαναν αμβρισεντάνη από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής ημέρας 7 έως 26, 36 ή 62, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εγκεφάλου (-3% έως -8%) χωρίς μορφολογικές ή νευροσυμπεριφορικές μεταβολές μετά την εμφάνιση ήχων αναπνοής, άπνοιας και υποξίας. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε εκθέσεις περίπου 1,8 έως 7 φορές τις ανθρώπινες παιδιατρικές εκθέσεις στα 10 mg (ηλικία 9 έως 15 ετών), με βάση την AUC. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος για τον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι

πλήρως κατανοητή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Πολυβινυλαλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Λεκιθίνη (σόγια) (E322)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες με φύλλο αλουμινίου/αλουμινίου (Aluminium/Aluminium foil).

Συσκευασίες με κυψέλες μεμονωμένων δόσεων των 10x1 ή 30x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Κυψέλες με PVC/PVdC/φύλλο αλουμινίου (PVC/PVdC/Aluminium foil blisters)

Συσκευασίες με κυψέλες μεμονωμένων δόσεων των 10x1 ή 30x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009, Πικέρμι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ