

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/17288/02/02№ UA/17288/02/02від 20.03.2019

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Тютюнник Т.Б.), інструкції про застосування лікарського засобу, затвердженої згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ

Коротка характеристика лікарського засобу

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Волібріс 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Волібріс 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Волібріс 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1 таблетка містить 5 мг амбрізентану.

Волібріс 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1 таблетка містить 10 мг амбрізентану.

Допоміжні речовини з відомою дією:

Волібріс 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1 таблетка містить приблизно 95 мг лактозимоногідрат, приблизно 0,25 мг лецитину (соевого) (E322) та приблизно 0,11 мг лаку алюмінієвого на основі барвника чорного чарівного (E129).

Волібріс 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
1 таблетка містить приблизно 90 мг лактозимоногідрат, приблизно 0,25 мг лецитину (соевого) (E322) та приблизно 0,45 мг лаку алюмінієвого на основі барвника чорного чарівного (E129).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (таблетки).

Волібріс 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Двоопукла таблетка блідо-рожевого кольору, квадратної форми, вкрита плівковою оболонкою, з гравіюванням «GS» з одного боку, та «K2C» з іншого.

Волібріс 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.:



Двоопукла таблетка темно-рожевого кольору, овальної форми, вкрита плівковою оболонкою, з гравіюванням «GS» з одного боку, та «KE3» з іншого.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Волибріс призначений для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у дорослих пацієнтів з функціональним класом ВООЗ (ФК) II-III, включаючи застосування в комбінованому лікуванні (див. розділ 5.1). Препарат також ефективний при ідіопатичній ЛАГ (ІЛАГ) та ЛАГ, пов'язаній з хворобою сполучної тканини.

4.2 Спосіб застосування та дози

Терапія має проводитися лікарем-спеціалістом з ЛАГ.

Дозування

Монотерапія амбрізентаном

Волибріс слід приймати перорально, починаючи з дози 5 мг один раз на добу, яка може бути збільшена до 10 мг на добу залежно від клінічної відповіді та переносимості.

Амбрізентан у комбінації з тадалафілом

При застосуванні в комбінації з тадалафілом Волибріс слід титрувати до дози 10 мг один раз на добу.

У дослідженні AMBITION пацієнти отримували 5 мг амбрізентану щодня протягом перших 8 тижнів перед титруванням до 10 мг залежно від переносимості (див. розділ 5.1). При застосуванні в комбінації з тадалафілом пацієнтам було призначено 5 мг амбрізентану та 20 мг тадалафілу. Залежно від переносимості доза тадалафілу була збільшена до 40 мг через 4 тижні, а доза амбрізентану — до 10 мг через 8 тижнів. Понад 90 % пацієнтів досягли цього. Дози також можуть бути зменшені залежно від переносимості.

Обмежені дані дозволяють припустити, що різке припинення застосування амбрізентану не пов'язане з погіршенням ЛАГ.

При одночасному застосуванні із циклоспорином А, доза амбрізентану повинна бути зменшена до 5 мг один раз на добу, а пацієнт повинен знаходитись під ретельним наглядом (див. розділи 4.5 та 5.2).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Коригування дози не потрібне в пацієнтів у віці старше 65 років (див. розділ 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Коригування дози не потрібне в пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ 5.2). Існує обмежений досвід застосування амбрізентану в осіб з важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); необхідно з обережністю проводити терапію в цій групі та приділяти їй особливу увагу, якщо доза амбрізентану збільшується до 10 мг.

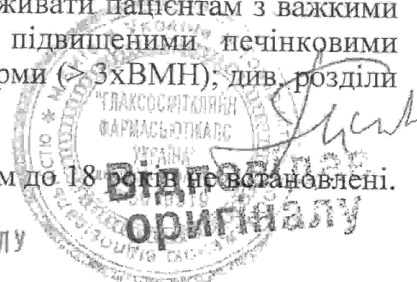
Пацієнти з порушенням функції печінки

Амбрізентан не вивчався в осіб з порушеннями функції печінки (із або без цирозу). Оскільки основними шляхами метаболізму амбрізентану є глюкуронування та окислення з подальшим виведенням з жовчю, можливе погіршення печінкової недостатності (Stax і AUC) під впливом амбрізентану. Тому амбрізентан не слід вживати пацієнтам з важкими порушеннями функції печінки або клінічно значущими підвищеними печінковими амінотрансферазами (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (> 3xВМН); див. розділи 4.3 та 4.4).

Діти

Безпека та ефективність амбрізентану в дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені. Клінічні дані недоступні (див. розділ 5.3)

КЕРІВНИК ВІДАІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.



Спосіб застосування

Рекомендується ковтати таблетки цілими, з їжею або без неї. Не рекомендується розламувати, роздробляти або розжовувати таблетки.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини, до сої, або до інших компонентів препарату, перерахованих у розділі 6.1.

Вагітність (див. розділ 4.6).

Жінки фертильного віку, які не використовують надійної контрацепції (див. розділи 4.4 та 4.6).

Грудне вигодовування (див. розділ 4.6).

Важка печінкова недостатність (із або без цирозу) (див. розділ 4.2).

Вихідні значення печінкових амінотрансфераз (аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ)) $> 3 \times \text{ВМН}$ (див. розділи 4.2 та 4.4).

Ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ), з або без вторинної легеневої гіпертензії (див. розділ 5.1).

4.4 Особливості застосування

Амбрізентан не вивчався в достатньої кількості пацієнтів для встановлення співвідношення користі та ризику при ЛАГ функціонального класу ВООЗ І.

Ефективність амбрізентану як монотерапії не була встановлена в пацієнтів з ЛАГ функціонального класу ВООЗ ІV. Якщо клінічний стан погіршується, слід враховувати терапію, яка рекомендується при важкій стадії захворювання (наприклад, епопростенол).

Печінкова функція

Порушення функції печінки пов'язані з ЛАГ. При застосуванні амбрізентану спостерігались випадки, пов'язані з аутоімунним гепатитом, включаючи можливе загострення існуючого аутоімунного гепатиту, пошкодження печінки та підвищення печінкових ферментів, що потенційно пов'язані з терапією (див. розділи 4.8 та 5.1). Тому рівень печінкових амінотрансфераз (АЛТ і АСТ) слід оцінювати до початку прийому амбрізентану, і лікування не слід проводити в пацієнтів з вихідними значеннями АЛТ та/або АСТ $> 3 \times \text{ВМН}$ (див. розділ 4.3).

Пацієнти повинні знаходитись під наглядом щодо ознак пошкодження печінки та рекомендується щомісячний контроль рівнів АЛТ та АСТ. Якщо в пацієнтів розвивається стійке, нез'ясоване, клінічно значуще підвищення рівня АЛТ і/або АСТ, або, якщо підвищення АЛТ та/або АСТ супроводжується ознаками або симптомами пошкодження печінки (наприклад, жовтяниця), лікування амбрізентаном слід припинити.

У пацієнтів без клінічних симптомів пошкодження печінки або жовтяниці рішення про повторне призначення амбрізентану слід приймати після нормалізації рівня печінкових ферментів. Рекомендується консультація гепатолога.

Концентрація гемоглобіну

Зниження концентрацій гемоглобіну та гематокриту пов'язується з антагоністами рецепторів ендотеліну (АРЕ), включаючи амбрізентан. Більшість цих знижень виявлено протягом перших 4 тижнів лікування, і після цього гемоглобін загалом стабілізувався. Середнє зниження від вихідного значення (від 0,9 до 1,2 г/дл) у концентраціях гемоглобіну зберігалось протягом 4-х років лікування амбрізентаном при тривалому відкритому продовженні базових клінічних досліджень 3 фази. У післяреєстраційному періоді повідомлялось про випадки анемії, які потребували трансфузії еритроцитарної маси (див. розділ 4.8).

Не рекомендується починати лікування амбрізентаном пацієнтів з клінічно значущою анемією. Рекомендується вимірювати рівень гемоглобіну та/або гематокриту під час лікування амбрізентаном, наприклад, через 1 місяць, 3 місяці та періодично після цього.

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

відповідно до клінічної практики. Якщо спостерігається клінічно значуще зниження рівня гемоглобіну або гематокриту та виключаються інші причини, слід зменшити дозу або припинити лікування. Частота анемії збільшувалась при дозуванні амбрізентану в комбінації з тадалафілом (15 % частота побічних ефектів) у порівнянні з частотою анемії при використанні амбрізентану й тадалафілу як монотерапії (7 % та 11 % відповідно).

Затримка рідини

При використанні АРЕ (антагоніст рецепторів ендотеліну), включаючи амбрізентан, спостерігались периферичні набряки. Більшість випадків периферичного набряку при клінічних дослідженнях з амбрізентаном були легкими або середньої важкості, хоча він може спостерігатися з більшою частотою та тяжкістю у хворих ≥ 65 років. У короточасних клінічних дослідженнях частіше повідомлялось про периферичний набряк при використанні 10 мг амбрізентану (див. розділ 4.8).

Були отримані післяреєстраційні звіти про затримку рідини, що виникає протягом декількох тижнів після початку лікування амбрізентаном, і в деяких випадках вимагали введення сечогінного засобу або госпіталізації для корекції рідини або лікування декомпенсованої серцевої недостатності. Якщо в пацієнтів існує відоме перевантаження рідиною, цей стан слід скоригувати так, як клінічно доцільно, перш ніж починати лікування амбрізентаном.

Якщо клінічно значуща затримка рідини розвивається під час терапії амбрізентаном, з або без наявності відповідного збільшення ваги, слід проводити подальшу оцінку, щоб визначити чи спровоковано це амбрізентаном або серцевою недостатністю, а також можливу потребу в спеціальному лікуванні або припиненні терапії амбрізентаном. Частота периферичних набряків збільшувалась при дозуванні амбрізентану в комбінації з тадалафілом (45 % частота побічних ефектів) у порівнянні з частотою периферичних набряків при використанні амбрізентану й тадалафілу як монотерапії (38 % та 28 % відповідно). Частота виникнення периферичного набряку була найбільшою протягом першого місяця лікування.

Жінки фертильного віку

Лікування Волібрисом не повинно проводитись у жінок фертильного віку, якщо тільки результат тесту на вагітність перед початком лікування не є негативним та використовується надійна контрацепція. Якщо є сумніви щодо того, яка порада щодо контрацепції повинна бути надана конкретному пацієнтові, слід проконсультуватися з гінекологом. Рекомендується проведення щомісячних тестів на вагітність під час лікування амбрізентаном (див. розділи 4.3 та 4.6).

Венооклюзійна хвороба легень

Повідомлялося про випадки набряку легенів при використанні вазоділатуючих лікарських засобів, таких як АРЕ, при застосуванні в пацієнтів з венооклюзійною хворобою легень. Отже, якщо в пацієнтів з ЛАГ розвивається гострий набряк легенів при лікуванні амбрізентаном, слід враховувати можливість венооклюзійної хвороби легень.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Пацієнти, які отримують терапію амбрізентаном повинні знаходитись під ретельним наглядом під час початку лікування рифампіцином (див. розділи 4.5 та 5.2).

Додаткові речовини

Таблетки Волібрис містять лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа чи мальабсорбції глюкозо-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

Таблетки Волібрис містять лак алюмінієвий на основі барвника червоного чарівного (E129), який може викликати алергічні реакції.

Таблетки Волібрис містять лецитин, отриманий з сої. Амбрізентан не слід використовувати якщо в пацієнта існує підвищена чутливість до сої (див. розділ 4.3).

Лікарський засіб Волібрис містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

КЕРІВНИК ВІДАЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

Амбрізентан не інгібує та не індукує фази I або II ферментів, що метаболізують лікарські засоби, при клінічно значимій концентрації в неклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, що свідчить про низький потенціал амбрізентану щодо зміни профілю лікарських засобів, які метаболізуються цими шляхами.

Потенціал амбрізентану щодо індукції активності CYP3A4 досліджувався в здорових добровольців, і результати показали відсутність індуктивного ефекту амбрізентану на ізофермент CYP3A4.

Циклоспорин А

Стаціонарне одночасне введення амбрізентану та циклоспорино А призвело до збільшення експозиції амбрізентану в здорових добровольців у 2 рази. Це може бути пов'язано з інгібуванням циклоспорином А транспортерів та метаболічних ферментів, які беруть участь у фармакокінетиці амбрізентану. Тому доза амбрізентану повинна бути зменшена до 5 мг один раз на добу при одночасному введенні з циклоспорином А (див. розділ 4.2). Багаторазові дози амбрізентану не впливають на експозицію циклоспорино А, і немає необхідності в регулюванні дози циклоспорино А.

Рифампіцин

Спільне введення рифампіцину (інгібітора транспортного поліпептиду органічних аніонів [ТПОА], сильного індуктора CYP3A та 2C19, індуктора Р-гр та уридиндифосфоглюкуронозилтрансферази [УГТ]) було пов'язане з тимчасовим (приблизно у 2 рази) збільшенням експозиції амбрізентану після наступних початкових доз у здорових добровольців. Проте, до 8-го дня, стаціонарне введення рифампіцину не мало клінічно значущого впливу на експозицію амбрізентану. Пацієнти, які отримують терапію амбрізентаном повинні знаходитись під ретельним наглядом під час початку лікування рифампіцином (див. розділи 4.4 та 5.2).

Інгібітори фосфодіестерази

Спільне введення амбрізентану з інгібітором фосфодіестерази, силденафілом або тадалафілом (як субстратами CYP3A4) у здорових добровольців істотно не впливало на фармакокінетику інгібітора фосфодіестерази або амбрізентану (див. розділ 5.2).

Інше таргетне лікування ЛАГ

Ефективність та безпечність амбрізентану при одночасному застосуванні з іншими методами лікування ЛАГ (наприклад, простаноїди та розчинні стимулятори гуанілатциклази) спеціально не вивчалися в контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з ЛАГ (див. розділ 5.1). Немає ніякої специфічної лікарської взаємодії з розчинними стимуляторами гуанілатциклази або простаноїдами, яка передбачається на підставі відомих даних про біотрансформацію (див. розділ 5.2). Проте ніяких специфічних досліджень взаємодії між лікарськими засобами проводилося із цими препаратами не проводилося. Тому слід рекомендувати обережність у разі одночасного введення.

Пероральні контрацептиви

У клінічному дослідженні в здорових добровольців стаціонарне дозування амбрізентаном по 10 мг один раз на добу суттєво не впливало на фармакокінетику однієї дози етинілестрадіолу та норетіндрону - компонентів комбінованих оральних контрацептивів (див. розділ 5.2). Виходячи із цього фармакокінетичного дослідження, не слід очікувати, що амбрізентан суттєво вплине на дію контрацептивів на основі естрогену або прогестагенів.

Варфарин

Амбрізентан не впливає на стаціонарну фармакокінетику та антикоагулянтну активність варфарину в дослідженні на здорових добровольцях (див. розділ 5.2). Варфарин також не мав клінічно значущих ефектів на фармакокінетику амбрізентану. Крім того, у пацієнтів амбрізентан не мав загального ефекту на тижневу дозу антикоагулянтів типу варфарину, протромбіновий час (ПТ) та міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС).

Кетоконазол

Стаціонарне введення кетоконазолу (сильного інгібітора CYP3A4) не призвело до клінічно значущого підсилення дії амбрізентану (див. розділ 5.2).

Вплив амбрізентану на транспортери ксенобіотиків

In vitro амбрізентан не має інгібуючого впливу на людські транспортери при клінічно значущих концентраціях, включаючи Р-глікопротеїн (Рgp), протеїн стійкості до раку молочної залози (BCRP), протеїн резистентності до ліків 2 (MRP2), експортний насос

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

жовчної солі (BSEP), поліпептиди, що транспортують органічні аніони (OATP1B1 і OATP1B3) та натрійзалежний таурохолат-супутний транспортний поліпептид (NTCP).

Амбрізентан є субстратом для Pgp-опосередкованого відтоку.

Дослідження *in vitro* в гепатоцитах щурів також показали, що амбрізентан не індукував експресію протеїнів Pgp, BSEP чи MRP2.

Стаціонарне введення амбрізентану в здорових добровольців не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику однієї дози дигоксину, субстрату для Pgp (див. розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність і годування груддю

Жінки фертильного віку

Лікування амбрізентаном не повинно проводитись у жінок фертильного віку, якщо тільки результат тесту на вагітність перед початком лікування не є негативним та використовується надійна контрацепція. Рекомендується проведення щомісячних тестів на вагітність під час лікування амбрізентаном.

Вагітність

Амбрізентан протипоказаний під час вагітності (див. розділ 4.3). Дослідження на тваринах показали, що амбрізентан є тератогеном. Відсутній досвід застосування у людей.

Жінкам, які отримують амбрізентан, необхідно повідомити про ризик пошкодження плоду та про альтернативну терапію, яку слід розпочати у випадку вагітності (див. розділи 4.3, 4.4 та 5.3).

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється амбрізентан у грудне молоко людини. Не вивчалась екскреція амбрізентану в молоко у тварин. Тому грудне вигодовування протипоказане пацієнтам, які приймають амбрізентан (див. розділ 4.3).

Чоловіча фертильність

Розвиток тубулярної атрофії яєчок у самців тварин був пов'язаний з тривалим введенням APE, включаючи амбрізентан (див. розділ 5.3). Хоча в дослідженні ARIES-E не виявлено явних доказів шкідливого впливу довготривалої дії амбрізентану на кількість сперматозоїдів, тривале введення амбрізентану було пов'язане з змінами маркерів сперматогенезу. Спостерігалось зниження концентрації інгібіну-В та підвищення концентрації FSH у плазмі крові. Вплив на чоловічу фертильність невідомий, але не може бути виключено погіршення сперматогенезу. Тривале введення амбрізентану в клінічних дослідженнях не було пов'язане з зміною плазматичного тестостерону.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами

Амбрізентан має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Слід враховувати клінічний стан хворого та профіль несприятливих реакцій амбрізентану (таких як гіпотензія, запаморочення, астенія, стомлюваність) перед оцінкою здатності пацієнта виконувати завдання, що вимагають судження, рухових або когнітивних навичок (див. розділ 4.8). Пацієнти повинні знати, якого впливу амбрізентану вони можуть зазнати перед тим, як керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Безпека амбрізентану оцінювалася у якості монотерапії та/або комбінації в клінічних випробуваннях у понад 1200 пацієнтів з ЛАГ (див. розділ 5.1). Побічні реакції, виявлені за даними 12-тижневого плацебо-контрольованого клінічного випробування, наведені нижче за класом системи органів та частотою. Інформація з більш тривалих не-плацебо-контрольованих досліджень (ARIES-E та AMBITION (комбінація з талалафілом)) також наведена нижче. Не було виявлено раніше невідомих побічних реакцій при тривалому

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

лікуванні або для амбрізентану в комбінації з тадалафілом. При тривалому спостереженні в неконтрольованих дослідженнях (середнє спостереження 79 тижнів) показник безпеки був подібним до результатів короткотермінових досліджень. Також представлені дані рутинного фармаконагляду.

Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігались при використанні амбрізентану, були периферичний набряк, затримка рідини та головний біль (включаючи синусовий головний біль, мігрень). Вища доза (10 мг) була пов'язана з більш високою частотою цих побічних реакцій, а периферичний набряк, як правило, був більш серйозним у пацієнтів ≥ 65 років у короткочасних клінічних дослідженнях (див. розділ 4.4).

Табличний список побічних реакцій

Частота визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$) і частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних). Для побічних реакцій, пов'язаних з дозою, частотна категорія відображає більшу дозу амбрізентану. Частотні категорії не враховують інші фактори, включаючи різну тривалість дослідження, існуючі умови та основні характеристики хворих. Категорії частоти побічних реакцій, призначені на основі досвіду клінічних випробувань, можуть не відображати частоту несприятливих подій, що виникають під час звичайної клінічної практики. У межах кожної групи частот побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

	Амбрізентан (Дослідження ARIES-C та післяреєстраційн ий період)	Амбрізентан (Дослідження AMBITION та ARIES-E)	У комбінації з тадалафілом (Дослідження AMBITION)
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>			
Анемія (зниження гемоглобіну, гематокриту)	Часто ¹	Дуже часто	Дуже часто
<i>З боку імунної системи</i>			
Реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж)	Нечасто	Часто	Часто
<i>Порушення з боку нервової системи</i>			
Головний біль (включаючи синусовий головний біль, мігрень)	Дуже часто ²	Дуже часто	Дуже часто
Запаморочення	Часто ³	Дуже часто	Дуже часто
<i>Порушення з боку органів зору</i>			
Розмитись зору, порушення зору	Невідомо ⁴	Часто	Часто

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

<i>Порушення з боку органів слуху та рівноваги</i>			
Шум у вухах	НП	НП	Часто
Раптова втрата слуху	НП	НП	Нечасто
<i>Порушення з боку серця</i>			
Серцева недостатність	Часто ⁵	Часто	Часто
Відчуття серцебиття	Часто	Дуже часто	Дуже часто
<i>Порушення з боку судин</i>			
Гіпотензія	Часто ³	Часто	Часто
Приливи крові до обличчя	Часто	Часто	Дуже часто
Синкопе	Нечасто ³	Часто	Часто
<i>Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>			
Носова кровотеча	Часто ³	Часто	Часто
Задишка	Часто ^{3,6}	Дуже часто	Дуже часто
Закладеність верхніх дихальних шляхів (напр., носу, пазух), синусит, назофарингіт, риніт	Часто ⁷		
Назофарингіт		Дуже часто	Дуже часто
Синусит, риніт		Часто	Часто
Закладеність носу		Дуже часто	Дуже часто
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>			
Нудота, блювання, діарея	Часто ³		
Нудота		Дуже часто	Дуже часто
Блювання		Часто	Дуже часто
Діарея		Дуже часто	Дуже часто

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.



Біль у животі	Часто	Часто	Часто
Запор	Часто	Часто	Часто
<i>Порушення з боку печінки й жовчовивідних шляхів</i>			
Пошкодження печінки (див. розділ 4.4)	Нечасто ^{3,8}	НП	НП
Аутоімунний гепатит (див. розділ 4.4)	Нечасто ^{3,8}	НП	НП
Підвищення печінкових трансаміназ	Часто ³	НП	НП
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
висип	НП	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Загальні розлади та реакції в місці введення</i>			
Периферичний набряк, затримка рідини	Дуже часто	Дуже часто	Дуже часто
Біль/дискомфорт у грудній клітці	Часто	Часто	Дуже часто
Астенія	Часто ³	Часто	Часто
Втома	Часто ³	Дуже часто	Дуже часто

НП - не повідомлялось

¹ Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

² Частота виникнення головного болю була вищою при використанні 10 мг амбрізентану.

³ Дані, отримані з рутинного фармаконагляду, та частоти, основані на досвіді плацебо-контрольованого клінічного дослідження.

⁴ Дані отримані з рутинного фармаконагляду

⁵ Більшість випадків серцевої недостатності, про які повідомлялось, були пов'язані із затримкою рідини. Дані, отримані з рутинного фармаконагляду, частоти, основані на статистичному моделюванні даних плацебо-контрольованого клінічного дослідження.

⁶ Повідомлялось про випадки посилення задишки неясної етіології після початку терапії амбрізентаном.

⁷ Частота закладеності носу протягом лікування амбрізентаном залежала від дози.

⁸ Повідомлялось про випадки аутоімунного гепатиту, включаючи випадки загострення аутоімунного гепатиту, та пошкодження печінки під час лікування амбрізентаном.

⁹ Висип включає ерітематозний висип, генералізований висип, папульозний висип та сверблячий висип

Опис окремих побічних реакцій

Зниження гемоглобіну

У післяреєстраційному періоді повідомлялось про випадки анемії, які потребували трансфузії еритроцитарної маси (див. розділ 4.4). Частота зниження гемоглобіну (анемії) була вищою при використанні 10 мг амбрізентану. Впродовж 12-тижневого плацебо-контрольованого клінічного дослідження 3 фази середня концентрація гемоглобіну знижувалась у пацієнтів у групах амбрізентану та була виявлена вже на 4 тижень (зменшення на 0,83 г/дл); середні зміни від базових значень, як видно, стабілізувались

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

протягом наступних 8 тижнів. Загалом у 17 пацієнтів (6,5%) у групах амбрізентану зменшувався рівень гемоглобіну $\geq 15\%$ від початкового і падав нижче нижньої межі норми. Звітування про підозрювану побічну реакцію

Важливо повідомляти про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Ми звертаємося до працівників системи охорони здоров'я з проханням повідомляти про будь-які побічні реакції через національну систему звітності, зазначену в Додатку V.

4.9 Передозування

Відсутній досвід застосування амбрізентану в пацієнтів із ЛАГ у дозах більше 10 мг на добу. У здорових добровольців з однією дозою 50 та 100 мг (у 5 та 10 разів більшою від максимально рекомендованої дози) були пов'язані головний біль, приливи крові до обличчя, запаморочення, нудота та закладеність носу.

Через механізм дії передозування амбрізентану може призвести до гіпотензії (див. розділ 5.3). У разі вираженої гіпотензії може знадобитися активна підтримка серцево-судинної системи. Не існує специфічного антидоту.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антигіпертензивні, інші антигіпертензивні, код АТС: C02KX02

Механізм дії

Амбрізентан - це перорально активний антагоніст ендотелінових рецепторів з класу пропіонової кислоти, селективний до рецептору ендотеліну А (ET_A). Ендотелін відіграє значну роль у патофізіології ЛАГ.

- Амбрізентан є потужним (K_i 0,016 нМ) і високоактивним антагоністом ET_A (приблизно в 4000 разів більш селективним для ET_A порівняно з ET_B).
- Амбрізентан блокує підтип рецептора ET_A, локалізований переважно на судинних гладком'язових клітинах та міоцитах серця. Це запобігає ендотелін-опосередкованій активації другої системи месенджерів, що призводить до вазоконстрикції та проліферації гладком'язових клітин.
- Очікується, що селективність амбрізентану до ET_A-рецептору ніж до ET_B, зберігатиме опосередковане вироблення вазодилаторів оксиду азоту та простагліну за допомогою ET_B-рецептора.

Клінічна ефективність та безпека

Було проведено два рандомізованих, подвійних сліпих, багатоцентрових, плацебо-контрольованих, основних дослідження 3 фази (ARIES-1 та 2). ARIES-1 включило 201 пацієнта та порівнювало амбрізентан 5 мг та 10 мг із плацебо. ARIES-2 включало 192 пацієнта та порівнювало амбрізентан 2,5 мг та 5 мг з плацебо. В обох дослідженнях амбрізентан був доданий до допоміжних/фонових лікарських засобів, які могли включати комбінацію дигоксину, антикоагулянтів, діуретиків, кисню та вазодилаторів (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ). Включені пацієнти мали ІЛАГ або ЛАГ, асоційовану із хворобою сполучної тканини (ЛАГ-ХСП). Більшість пацієнтів мали симптоми функціонального класу ВООЗ II (38,4%) або III (55,0%). Пацієнти з існуючою хворобою печінки (цирозом печінки або клінічно значуще підвищеними амінотрансферазами) та пацієнти, які застосовували іншу цільову терапію ЛАГ (наприклад, простаноїди) були виключені. В цих дослідженнях не оцінювались гемодинамічні показники.

Первинною кінцевою точкою, визначеною для досліджень 3 фази, було поліпшення фізичної працездатності, оціненої шляхом зміни від базового значення ходю на відстань 6 хвилин (6 ХВХ) на 12 тижні. В обох дослідженнях лікування амбрізентаном призвело до значного поліпшення

6 ХВХ для кожного дозування амбрізентану.

Плацебо-скореговане середнє покращення у 6ХВХ на 12 тижні, порівняно з базовим рівнем, склало 30,6 м (95% ДІ: Від 2,9 до 58,3; $p=0,008$) та 59,4 м (95% ДІ: Від 29,6 до 89,3; $p<0,001$) в групі 5 мг в дослідженнях ARIES 1 та 2, відповідно. Плацебо-скореговане середнє

КЕРІВНИК ВІДАІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

покращення у 6ХВХ на 12 тижні в групі 10 мг в дослідженні ARIES-1 склало 51,4 м (95% ДІ: Від 26,6 до 76,2; $p < 0,001$).

Здійснено попередньо зазначений комбінований аналіз досліджень 3 фази (ARIES-C). Плацебо-скореговане середнє покращення у 6ХВХ склало 44,6 м (95% ДІ: 24,3 to 64,9; $p < 0,001$) для дози 5 мг та 52,5 м (95% ДІ: 28,8 to 76,2; $p < 0,001$) для дози 10 мг.

У дослідженні ARIES-2 амбрізентан (група комбінованих доз) суттєво затримує час до клінічного погіршення ЛАГ порівняно з плацебо ($p < 0,001$), співвідношення ризиків показало 80% зниження (95% ДІ: Від 47% до 92%). До цього вимірювання входили: смерть, трансплантація легень, госпіталізація через ЛАГ, септостомія передсердь, додавання інших терапевтичних засобів для лікування ЛАГ та критерії раннього виходу. У групі комбінованих доз спостерігався статистично значущий приріст ($3,41 \pm 6,96$) у шкалі фізичного функціонування опитування щодо здоров'я SF-36 у порівнянні з плацебо ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Лікування амбрізентаном призвело до статистично значного покращення показника індексу задишки Борга (ІЗБ) на тиждень 12 (плацебо-скорегований ІЗБ - 1,1 (95% ДІ: -1,8 до -0,4; $p = 0,019$; група комбінованих доз)).

Довгострокові дані

Пацієнти, які зараховували до ARIES-1 та 2, мали право вступити в довготривале відкрите дослідження ARIES-E ($n = 383$). Комбінована середня експозиція становила приблизно 145 $\pm$ 80 тижнів, а максимальна експозиція становила приблизно 295 тижнів. Основними первинними кінцевими точками даного дослідження були частота та тяжкість несприятливих подій, пов'язаних з тривалою експозицією амбрізентану, у тому числі сироваткові печінкові трансферази. Висновки щодо безпечності, що спостерігались при довготривалій експозиції амбрізентану в цьому дослідженні, загалом відповідали тим, які спостерігались у 12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Визначена ймовірність виживання для суб'єктів, які отримували амбрізентан (група комбінованого дозування амбрізентану) на 1, 2 і 3 роки становила 93%, 85% та 79% відповідно.

У відкритому дослідженні лікарського засобу (AMB222) було вивчено амбрізентан у 36 хворих для оцінки частоти підвищення концентрації амінотрансфераз в сироватці крові у пацієнтів, які раніше припинили іншу терапію АРЕ через підвищені рівні амінотрансфераз. Під час середнього 53-тижневого курсу лікування амбрізентаном жоден з пацієнтів, які взяли участь, не мав підтвердженого рівня $ALT > 3 \times BMN$, що вимагало припинення лікування. П'ятдесят відсотків пацієнтів збільшили дозу амбрізентану з 5 мг до 10 мг протягом цього часу.

Кумулятивна частота підвищення амінотрансфераз в сироватці крові $> 3 \times BMN$ в усіх дослідженнях фази 2 та 3 (включаючи відповідні відкриті розширення) становила 17 з 483 суб'єктів при середній тривалості експозиції 79,5 тижнів. Це відповідає частоті випадків 2,3 випадки на 100 пацієнто-років експозиції амбрізентану. У відкритому довготривалому розширеному дослідженні ARIES-E 2-річний ризик підвищення рівня амінотрансфераз в сироватці крові $> 3 \times BMN$ у пацієнтів, які отримували амбрізентан, становив 3,9%.

Інша клінічна інформація

Поліпшення гемодинамічних показників спостерігалось у пацієнтів з ЛАГ через 12 тижнів ($n = 29$) у дослідженні 2 фази (AMB220). Лікування амбрізентаном призвело до збільшення середнього серцевого індексу, зменшення середнього тиску в легеневій артерії та зниження середньої опору судин легень.

Повідомлялось про зменшення систолічного та діастолічного артеріального тиску при застосуванні амбрізентану. У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 12 тижнів середнє зменшення систолічного та діастолічного артеріального тиску від базових значень до закінчення лікування становило 3 мм рт. ст. та 4,2 мм рт. ст. відповідно. Середнє зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску тривало до 4-х років лікування амбрізентаном у довгостроковому відкритому дослідженні ARIES E.

Клінічно значущих ефектів на фармакокінетику амбрізентану або силденафілу під час вивчення лікарської взаємодії у здорових добровольців не спостерігалось, і комбінація була добре переносимою. Кількість пацієнтів, які одержували одночасно амбрізентан та силденафіл в дослідженнях ARIES-E та AMB222, становила 22 пацієнта (5,7%) та 17

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

пацієнтів (47%), відповідно. У цих пацієнтів не було виявлено ніяких додаткових проблем безпеки.

Клінічна ефективність у комбінації з тадалафілом

Для оцінки ефективності початкової комбінації амбрізентану та тадалафілу проти монотерапії амбрізентаном або тадалафілом було проведено багатоцентрове, подвійне сліпе, засноване на події дослідження 3 фази з активним препаратом порівняння (AMB112565 / AMBITION) у 500 наївних до лікування пацієнтів з ЛАГ, рандомізованих 2:1:1 відповідно. Жоден пацієнт не одержував плацебо. Первинний аналіз становив групу комбінації проти об'єднаних груп монотерапії. Також проводились допоміжні порівняння групи комбінованої терапії та окремих груп монотерапії. Пацієнти із значною анемією, затримкою рідини або рідкісними захворюваннями сітківки були виключені за критеріями дослідників. Пацієнти з базовими значеннями АЛТ і АСТ $> 2 \times \text{VMH}$ також були виключені. На початку дослідження 96% пацієнтів були наївними до будь-якого попереднього лікування ЛАГ, а середній час від діагностики до вступу в дослідження становив 22 доби. Пацієнти починали з амбрізентану 5 мг і тадалафілу 20 мг і титрували дозу до 40 мг тадалафілу до 4 тижня та 10 мг амбрізентану до 8 тижня, за винятком випадків переносимості. Середня тривалість подвійного сліпого лікування для групи комбінованої терапії становила більше 1,5 років.

Первинною кінцевою точкою був час до першого виникнення клінічного погіршення, яке визначалось як:

- смерть, або
- госпіталізація через погіршення ЛАГ,
- прогресія хвороби;
- незадовільна довготривала клінічна відповідь.

Середній вік всіх пацієнтів складав 54 роки (СВ 15, діапазон 18-75 років). Функціональні класи ВООЗ пацієнтів на початку лікування були II (31%) і III (69%). Найпоширенішою етіологією у досліджуваній популяції (56%) була ідіопатична або спадкова ЛАГ, за нею - ЛАГ через порушення з боку сполучної тканини (37%), ЛАГ, пов'язана з наркотиками та токсинами (3%), виправлене просте вроджене захворювання серця (2%) та ВІЛ (2%). Пацієнти з функціональними класами ВООЗ II та III мали середнє базове значення 6ХВХ у 353 метри.

Кінцеві точки визначення результату

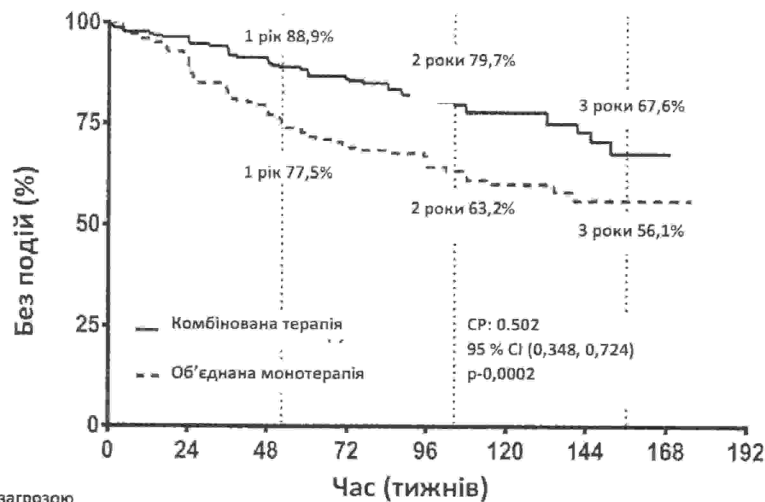
Лікування комбінованою терапією призвело до 50% зменшення ризику (співвідношення ризику [HR] 0,502; 95% ДІ: 0,348 до 0,724; $p = 0,0002$) кінцевої точки комбінованого клінічного погіршення до візиту для останньої оцінки, порівняно з об'єднаною групою монотерапії [Рисунок 1 та Таблиця 1]. Ефект лікування був обумовлений зменшенням госпіталізації при комбінованому лікуванні на 63%, був встановлений рано і був стійким. Ефективність комбінованої терапії на первинній кінцевій точці була послідовною в порівнянні з індивідуальною монотерапією та у підгрупах віку, етнічного походження, географічного регіону, етіології (ІЛАГ/сЛАГ та ЛАГ-ХСТ). Ефект був значущим як для пацієнтів з функціональним класом II так і з функціональним класом III.

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.



Рисунок 1

Час до клінічного погіршення



Число під загрозою

Комбінація:	253	229	186	145	106	71	36	4
Об'єднана монотерапія:	247	209	155	108	77	49	25	5

Таблиця 1

	Амбрізентан + Тадалафіл (n=253)	Об'єднана монотерапія (n=247)	Монотерапія амбрізентаном (n=126)	Монотерапія тадалафілом (n=121)
Час до першої події клінічного погіршення (зарєєстрованої)				
Кількість клінічних погіршень (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Співвідношення ризиків (95% ДІ)		0.502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Значення-Р, логарифмічно-ранговий критерій		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент першої події клінічного погіршення (зарєєстрованої)				
Смерть (усі причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Госпіталізація через погіршення ЛАГ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Прогресія хвороби	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Незадовільна довготривала клінічна відповідь	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Час до першої госпіталізації через погіршення ЛАГ (зарєєстрованої)				
Перша госпіталізація, кількість (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

Співвідношення ризиків (95% ДІ)		0,372	0,323	0,442
Значення-R, логарифмічний-ранговий критерій		0,0002	<0,0001	0,0124

Вторинні кінцеві точки

Були визначені вторинні кінцеві точки:

Таблиця 2

Вторинні кінцеві точки (зміна від базового рівня до 24 тижня)	Амбрізента н + Тадалафіл	Об'єднана монотерапія	Різниця та довірчий інтервал	Значення р
Мозковий натрійуретичний пептид (зменшення) (%)	-67,2	-50,4	% різниці -33,8; 95% ДІ: -44,8 -20,7	p<0,0001
% суб'єктів, які досягли задовільної клінічної відповіді до 24 тижня	39	29	Співвідношення шансів 1,56; 95% ДІ: 1,05 2,32	p=0,026
6ХВХ (метрів, середня зміна)	49,0	23,8	22,75 м; 95% ДІ: 12,00 33,50	p<0,0001

Ідіопатичний легеневий фіброз

Проводилося дослідження у 492 пацієнтів (амбрізентан N = 329, плацебо N = 163) з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), 11% з яких мали вторинну легеневу гіпертензію (група ВООЗ 3), але воно було припинено рано, коли було визначено що основна кінцева точка ефективності не може бути досягнута (дослідження ARTEMIS-IPF). У групі амбрізентану спостерігалось дев'яносто випадків (27%) прогресії захворювання на ІЛФ (включаючи респіраторні госпіталізації) або смерть, у порівнянні з 28 подіями (17%) у групі плацебо. Тому амбрізентан протипоказаний пацієнтам з ІЛФ з або без вторинної легеневої гіпертензії (див. розділ 4.3).

5.2. Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Амбрізентан швидко всмоктується у людей. Після перорального прийому максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) амбрізентану, як правило, досягається приблизно через 1,5 години при прийомі як натщесерце так і після їжі. C_{max} та площа під кривою плазмової концентрації-часу (AUC) збільшуються пропорційно дозі в межах терапевтичних доз. Рівноважна концентрація зазвичай досягається через 4 дні повторного прийому.

Дослідження ефекту їжі, що включало прийом амбрізентану здоровими добровольцями під час голодування та після їжі з високим вмістом жиру, показало, що C_{max} знижувалась на 12%, тоді як AUC залишалась незмінною. Це зменшення пікової концентрації не є клінічно значущим, тому амбрізентан можна приймати з їжею або натщесерце.

Розподіл

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

Амбрізентан має високу спорідненість з білками плазми. Зв'язування амбрізентану з білками плазми *in vitro* становило в середньому 98,8% і не залежало від концентрації в діапазоні 0,2-20 мкг/мл. Амбрізентан спочатку зв'язується з альбуміном (96,5%) і, меншою мірою, з глікопротеїном альфа₁-кислоти.

Розподіл амбрізентану в еритроцити низький, середнє співвідношення кров:плазма 0,57 та 0,61 у чоловіків і жінок, відповідно.

Біотрансформація

Амбрізентан є несультфонамідним (похідним пропіонової кислоти) APE.

Амбрізентан глюкуронізується за допомогою кількох ізоферментів UGT (UGT1A9S, UGT2B7S і UGT1A3S) для утворення амбрізентану глюкуроніду (13%). Амбрізентан також зазнає окислювального метаболізму в основному CYP3A4 і меншою мірою CYP3A5 і CYP2C19 з утворенням 4-гідроксиметиламбрізентану (21%), який також глюкуронізується до 4-гідроксиметил амбрізентану глюкуроніду (5%). Афінність зв'язування 4-гідроксиметил амбрізентану з рецептором ендотеліну людини в 65 разів менше, ніж у амбрізентану. Тому при концентраціях, що спостерігаються в плазмі (приблизно 4% відносно батьківського амбрізентану), не очікується, що 4-гідроксиметил амбрізентан сприятиме фармакологічній активності амбрізентану.

Дані *in vitro* свідчать про те, що амбрізентан при 300 мкМ приводив до менше ніж 50% інгібування UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%) або ферментів цитохрому P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4 (до 25%). *In vitro*, амбрізентан не має інгібуючого впливу на транспортери людини при клінічно значущій концентрації, включаючи Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 та NTCP. Крім того, амбрізентан не викликав експресію білка MRP2, Pgp або BSEP у гепатоцитах щурів. Взагалі, дані *in vitro* свідчать про те, що амбрізентан при клінічно значущих концентраціях (C_{max} в плазмі до 3,2 мкМ) не впливатиме на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 або ферменти цитохрому P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 або транспортування через BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1 / 3 або NTCP.

У 20 здорових добровольців досліджували вплив постійного прийому амбрізентану (10 мг один раз на добу) на фармакокінетику та фармакодинаміку однієї дози варфарину (25 мг), виміряних за допомогою ПЧ та МНС. Амбрізентан не мав жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику або фармакодинаміку варфарину. Подібним чином, одночасне застосування з варфарином не впливало на фармакокінетику амбрізентану (див. розділ 4.5). Ефект 7-денного застосування силденафілу (по 20 мг три рази на добу) на фармакокінетику однієї дози амбрізентану та ефекти 7-денного застосування амбрізентану (10 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози силденафілу досліджували у 19 здорових добровольців. За винятком збільшення C_{max} силденафілу на 13% після одночасного введення амбрізентану, інші фармакокінетичні показники силденафілу, N-десметил-силденафілу та амбрізентану не змінилися. Це невелике збільшення C_{max} силденафілу не вважається клінічно значущим (див. розділ 4.5).

Ефект постійного застосування амбрізентану (по 10 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози тадалафілу та ефекти постійного застосування тадалафілу (40 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози амбрізентану досліджували у 23 здорових добровольців. Амбрізентан не мав жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику тадалафілу. Подібним чином, одночасне застосування з тадалафілом не впливало на фармакокінетику амбрізентану (див. розділ 4.5).

Вплив повторного прийому кетоконазолу (400 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози 10 мг амбрізентану досліджували у 16 здорових добровольців. Експозиції амбрізентану, виміряні AUC_(0-inf) та C_{max} , були збільшені відповідно на 35% та 20%. Ця зміна експозиції наврядчи матиме будь-яке клінічне значення, і тому амбрізентан може бути введений разом із кетоконазолом.

Ефекти повторного прийому циклоспорину А (100 - 150 мг два рази на добу) на стаціонарну фармакокінетику амбрізентану (5 мг один раз на добу), а також ефекти повторного прийому амбрізентану (5 мг один раз на добу) на стаціонарну фармакокінетику циклоспорину А (100-150 мг двічі на добу) вивчалися у здорових добровольців. C_{max} та AUC_(0-τ) амбрізентану підвищені (відповідно 48% та 121%) в присутності кількох доз циклоспорину А. На підставі цих змін, дозу амбрізентану слід обмежувати до 5 мг один раз на добу при сумісному застосуванні з циклоспорином А (див. розділ 4.2). Разом з цим, кількість доз

КЕРІВНИК ВІДАЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

амбрізентану не впливають на експозицію циклоспорину А, і немає необхідності в регулюванні дози циклоспорину А.

Ефекти термінового і повторного прийому рифампіцину (600 мг один раз на добу) на стаціонарну фармакокінетику амбрізентану (10 мг один раз на добу) вивчали у здорових добровольців. Після перших доз рифампіцину спостерігалось тимчасове збільшення AUC (0- τ) амбрізентану (121% та 116% після першої та другої дози рифампіцину, відповідно), імовірно, через інгібіцію ОАТР, опосередковану рифампіцином. Проте, клінічно значущого впливу на експозицію амбрізентану до 8-го дня після введення кількох доз рифампіцину не було. Пацієнти, які отримують терапію амбрізентаном повинні знаходитись під ретельним наглядом під час початку лікування рифампіцином (див. розділи 4.4 та 4.5).

Вплив повторного прийому амбрізентану (10 мг) на фармакокінетику однієї дози дигоксину досліджували у 15 здорових добровольців. Кілька доз амбрізентану призвели до незначного збільшення AUC_{0-last} та прямої концентрації дигоксину та 29% збільшення C_{max} дигоксину. Підвищення експозиції дигоксину, яке спостерігалось в присутності кількох доз амбрізентану, не вважалось клінічно значущим, і не доводилося корегувати дозу дигоксину (див. розділ 4.5).

Вплив 12 днів прийому амбрізентану (10 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози перорального контрацептиву, що містить етинілестрадіол (35 мкг) та норетіндрон (1 мг), вивчали у здорових добровольців-жінок. C_{max} та AUC (0- ∞) були незначно знижені для етинілестрадіолу (відповідно 8% та 4%), та незначно підвищені для норетіндрону (13% та 14% відповідно). Ці зміни експозиції етинілестрадіолу або норетіндрону були невеликими і навряд чи будуть клінічно значущими (див. розділ 4.5).

Виведення

Амбрізентан та його метаболіти виводяться головним чином з жовчу після печінкового та/або позапечінкового метаболізму. Приблизно 22% введеної дози виділяється в сечі після перорального прийому, при цьому 3,3% залишається незмінним амбрізентаном. Період напіврозпаду у плазмі у людей коливається від 13,6 до 16,5 годин.

Особливі групи пацієнтів

На підставі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з ЛАГ, фармакокінетика амбрізентану суттєво не залежала від статі або віку (див. розділ 4.2).

Порушення функції нирок

Амбрізентан не зазнає значного метаболізму у нирках або ниркового кліренсу (екскреції). У популяційному фармакокінетичному аналізі встановлено, що кліренс креатиніну є статистично значущим коваріантом, що впливає на кліренс при пероральному прийомі амбрізентану. Величина зниження кліренсу при пероральному прийомі є незначною (20-40%) у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок і тому навряд чи буде мати будь-яку клінічну значимість. Однак слід бути обережним при застосуванні у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок (див. розділ 4.2).

Порушення функції печінки

Основними шляхами метаболізму амбрізентану є глюкуронування та окислення з подальшим виведенням з жовчу, можливе погіршення печінкової недостатності (C_{max} і AUC) під впливом амбрізентану. У популяційному фармакокінетичному аналізі було показано зниження кліренсу при пероральному застосуванні у вигляді функції підвищення рівня білірубіну. Проте, вплив ефекту білірубіну є невеликим (у порівнянні з типовим пацієнтом з білірубіном 0,6 мг/дл, пацієнт з підвищеним білірубіном 4,5 мг/дл має приблизно на 30% нижчий кліренс при пероральному прийомі амбрізентану). Фармакокінетика амбрізентану у хворих з порушеннями функції печінки (з цирозом або без нього) не вивчена. Тому амбрізентан не слід починати у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки або клінічно значущими підвищеними печінковими амінотрансферазами (> 3xVMH); див. розділи 4.3 та 4.4).



КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Через класовий первинний фармакологічний ефект, велика одноразова доза амбрізентану (тобто передозування) може знизити артеріальний тиск і мати потенціал для спричинення гіпотензії та симптомів, пов'язаних з вазодилатацією.

Амбрізентан не був показаний як інгібітор транспортування жовчних кислот або як такий, що має відкриту гепатотоксичність.

Запалення та зміни епітелію носової порожнини були виявлені у гризунів після тривалого введення при експозиції нижче терапевтичного рівня у людей. У собак спостерігались легкі запальні реакції після тривалого введення високої дози амбрізентану при експозиціях у 20 разів більших ніж ті, що спостерігалися у пацієнтів.

Спостерігалась гіперплазія раковин порожнини носа у щурів, які отримували амбрізентан, при рівні експозиції який в 3 рази перевищував клінічну AUC. Не спостерігалось гіперплазії носових кісток у мишей чи собак при введенні амбрізентану. У щурів гіперплазія носової раковини є визнаною реакцією на носове запалення, заснованою на досвіді інших досліджень.

Амбрізентан був кластогенним при випробуванні у високих концентраціях у клітинах ссавців *in vitro*. Жодних доказів мутагенного або генотоксичного ефекту амбрізентану не було виявлено в бактеріях або у двох дослідженнях *in vivo* у гризунів.

Не було ніяких доказів канцерогенного потенціалу впродовж 2 років пероральних досліджень у щурів та мишей. Виявлялось невелике збільшення фіброаденоми молочної залози, доброякісної пухлини, у самців щурів тільки при найвищій дозі. Системна експозиція амбрізентану у самок щурів у цій дозі (заснованій на стаціонарному AUC) була в 6 разів більшою, ніж при клінічній дозі 10 мг/добу.

Атрофія тестікулярних каналців, яка іноді була пов'язана з аспермією, спостерігалась при дослідженнях токсичності і фертильності при повторному пероральному прийомі у самців щурів та мишей без обмежень безпеки. Зміни в яєчках не були повністю відновлюваними протягом оцінюваних періодів без лікування. Проте, при дослідженні у собак тривалістю до 39 тижнів при експозиції, у 35 разів більший ніж та, що спостерігалась у людей засновуючись на AUC, не спостерігалось ніяких змін у яєчках. У самців щурів не спостерігалось жодних ефектів амбрізентану на рухливість сперматозоїдів у всіх досліджуваних дозах (до 300 мг/кг на добу). Невелике (<10%) зниження процентного вмісту морфологічно нормальних сперматозоїдів відзначалося при дозі 300 мг/кг/добу, але не при 100 мг/кг/добу (у 9 разів більше клінічної експозиції при 10 мг/добу). Вплив амбрізентану на людську чоловічу фертильність не відомий.

Було показано, що амбрізентан є тератогенним у щурів та кроликів. Аномалії нижньої щелепи, язика та/або піднебіння були помічені при випробуваннях усіх доз. Крім того, дослідження в щурів показали збільшення частоти виявлення дефектів міжшлуночкової перегородки, дефектів магістральних судин, аномалій щитоподібної залози та тимуса, окостеніння основної клиноподібної кістки та виникнення пупкової артерії, розташованої на лівій стороні сечового міхура замість правої сторони. Тератогенність є підозрюваним класовим ефектом APE.

Введення амбрізентану самкам щурів під час пізньої вагітності та лактації спричинило небажані події у поведінці матері, зменшило виживання дитинча та зменшило репродуктивну здатність потомства (при спостереженні невеликих яєчок при розтині) при 3-кратній експозиції AUC при максимальній рекомендованій дозі для людини.

У молодих щурів, яким вводили амбрізентан перорально один раз на добу протягом 7 - 26, 36, або 62 - го дня після пологів, спостерігалось зниження ваги мозку (-3% до -8%) без морфологічних або нейроорієнтових змін після дихальних звуків, апное і гіпоксії. Ці реакції спостерігались при експозиціях приблизно в 1,8-7 разів більше при застосуванні дози 10 мг у дітей (вік від 9 до 15 років) на основі AUC. Клінічна значимість цих спостережень для дітей не до кінця досліджена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Серцевина таблетки

Лактози моногідрат



КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

Мікрокристалічна целюлоза
Натрію кроскармелоза
Магнію стеарат
Плівкова оболонка
Полівініловий спирт (частково гідролізований)
Тальк (E553b)
Діоксид титану (E171)
Макрогол 3350
Лецитин (соєвий) (E322)
Червоний чарівний АС (E129)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

5 років.

6.4 Особливі запобіжні заходи щодо зберігання

Цей лікарський засіб не вимагає спеціальних умов зберігання.

6.5 Тип та зміст упаковки

Блістери з ПВХ/ПВДХ/алюмінієвої фольги.

Упаковка містить блістери 10x1 або 30x1 з порціями таблеток з плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковки можуть продаватися.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Немає особливих вимог до утилізації.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

ГлаксоСмітКляйн (Ірландія) Лімітед

12 Рівервок

Сітівест Бізнес Кампус

Дублін 24

Ірландія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Волібрис 5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Волібрис 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

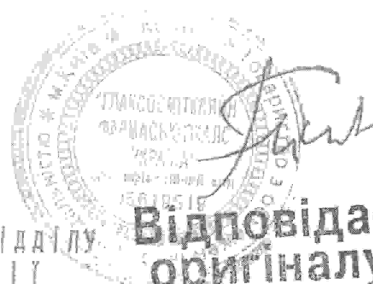
EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. ДАТА ПЕРШОЇ ВИДАЧІ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ДАТА ООНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата першої реєстрації: 21 квітня 2008 р.

Дата останнього поновлення: 14 січня 2013 р.



КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Відповідає
оригіналу

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/17288/02/02№ UA/17288/02/02Від 20.03.2019

Інструкція про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Volibris 5 mg film-coated tablets
Volibris 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Volibris 5 mg film-coated tablets

Each tablet contains 5 mg of ambrisentan.

Volibris 10 mg film-coated tablets

Each tablet contains 10 mg of ambrisentan.

Excipient(s) with known effect:

Volibris 5 mg film-coated tablets

Each tablet contains approximately 95 mg of lactose (as monohydrate), approximately 0.25 mg of lecithin (soya) (E322) and approximately 0.11 mg of Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Volibris 10 mg film-coated tablets

Each tablet contains approximately 90 mg of lactose (as monohydrate), approximately 0.25 mg of lecithin (soya) (E322) and approximately 0.45 mg of Allura red AC Aluminium Lake (E129).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Volibris 5 mg film-coated tablets

Pale-pink, square, convex, film-coated tablet with "GS" debossed on one side and "K2C" on the other side.

Volibris 10 mg film-coated tablets

Deep-pink, oval, convex, film-coated tablet with "GS" debossed on one side and "KE3" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК ТІБІЯ ВІТА

4.1 Therapeutic indications

Volibris is indicated for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III, including use in combination treatment (see section 5.1). Efficacy has been shown in idiopathic PAH (IPAH) and in PAH associated with connective tissue disease.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated by a physician experienced in the treatment of PAH.

Posology

Ambrisentan monotherapy

Volibris is to be taken orally to begin at a dose of 5 mg once daily and may be increased to 10 mg daily depending upon clinical response and tolerability.

Ambrisentan in combination with tadalafil

When used in combination with tadalafil, Volibris should be titrated to 10 mg once daily.

In the AMBITION study, patients received 5 mg ambrisentan daily for the first 8 weeks before up titrating to 10 mg, dependent on tolerability (see section 5.1). When used in combination with tadalafil, patients were initiated with 5 mg ambrisentan and 20 mg tadalafil. Dependent on tolerability the dose of tadalafil was increased to 40 mg after 4 weeks and the dose of ambrisentan was increased to 10 mg after 8 weeks. More than 90% of patients achieved this. Doses could also be decreased depending on tolerability.

Limited data suggest that the abrupt discontinuation of ambrisentan is not associated with rebound worsening of PAH.

When co-administered with cyclosporine A, the dose of ambrisentan should be limited to 5 mg once daily and the patient should be carefully monitored (see sections 4.5 and 5.2).

Special populations

Elderly patients

No dose adjustment is required in patients over the age of 65 (see section 5.2).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2). There is limited experience with ambrisentan in individuals with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min); therapy should be initiated cautiously in this subgroup and particular care taken if the dose is increased to 10 mg ambrisentan.

Patients with hepatic impairment

Ambrisentan has not been studied in individuals with hepatic impairment (with or without cirrhosis). Since the main routes of metabolism of ambrisentan are glucuronidation and oxidation with subsequent elimination in the bile, hepatic impairment might be expected to increase exposure (C_{max} and AUC) to ambrisentan. Therefore ambrisentan must not be initiated in patients with severe hepatic impairment, or clinically significant elevated hepatic aminotransferases (greater than 3 times the Upper Limit of Normal ($>3 \times ULN$); see sections 4.3 and 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of ambrisentan in children and adolescents aged below 18 years has not been established. No clinical data are available (see section 5.3 regarding data available in juvenile animals).

Method of administration

It is recommended that the tablet is swallowed whole and it can be taken with or without food. It is recommended that the tablet should not be split, crushed or chewed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to soya, or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy (see section 4.6).

Women of child-bearing potential who are not using reliable contraception (see sections 4.4 and 4.6).

Breast-feeding (see section 4.6).

Severe hepatic impairment (with or without cirrhosis) (see section 4.2).

Baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT)) $>3 \times \text{ULN}$ (see sections 4.2 and 4.4).

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), with or without secondary pulmonary hypertension (see section 5.1).

4.4 Special warnings and precautions for use

Ambrisentan has not been studied in a sufficient number of patients to establish the benefit/risk balance in WHO functional class I PAH.

The efficacy of ambrisentan as monotherapy has not been established in patients with WHO functional class IV PAH. Therapy that is recommended at the severe stage of the disease (e.g. epoprostenol) should be considered if the clinical condition deteriorates.

Liver function

Liver function abnormalities have been associated with PAH. Cases consistent with autoimmune hepatitis, including possible exacerbation of underlying autoimmune hepatitis, hepatic injury and hepatic enzyme elevations potentially related to therapy have been observed with ambrisentan (see sections 4.8 and 5.1). Therefore hepatic aminotransferases (ALT and AST) should be evaluated prior to initiation of ambrisentan and treatment should not be initiated in patients with baseline values of ALT and/or AST $>3 \times \text{ULN}$ (see section 4.3).

Patients should be monitored for signs of hepatic injury and monthly monitoring of ALT and AST is recommended. If patients develop sustained, unexplained, clinically significant ALT and/or AST elevation, or if ALT and/or AST elevation is accompanied by signs or symptoms of hepatic injury (e.g. jaundice), ambrisentan therapy should be discontinued.

In patients without clinical symptoms of hepatic injury or of jaundice, re-initiation of ambrisentan may be considered following resolution of hepatic enzyme abnormalities. The advice of a hepatologist is recommended.

Haemoglobin concentration

Reductions in haemoglobin concentrations and haematocrit have been associated with endothelin receptor antagonists (ERAs) including ambrisentan. Most of these decreases were detected during the first 4 weeks of treatment and haemoglobin generally stabilised thereafter. Mean decreases from baseline (ranging from 0.9 to 1.2 g/dL) in hemoglobin concentrations persisted for up to 4 years of treatment with ambrisentan in the long-term open-label extension of the pivotal Phase 3 clinical studies. In the post-marketing period, cases of anaemia requiring blood cell transfusion have been reported (see section 4.8).

Initiation of ambrisentan is not recommended for patients with clinically significant anaemia. It is recommended that haemoglobin and/or haematocrit levels are measured during treatment with ambrisentan, for example at 1 month, 3 months and periodically thereafter in line with clinical practice. If a clinically significant decrease in haemoglobin or haematocrit is observed, and other causes have been excluded, dose reduction or discontinuation of treatment should be considered. The incidence of anaemia was increased when ambrisentan was dosed in combination with tadalafil (15% adverse event frequency), compared to the incidence of anaemia when ambrisentan and tadalafil were given as monotherapy (7% and 11%, respectively).

Fluid retention

Peripheral oedema has been observed with ERAs including ambrisentan. Most cases of peripheral oedema in clinical studies with ambrisentan were mild to moderate in severity, although it may occur with greater frequency and severity in patients ≥ 65 years. Peripheral oedema was reported more frequently with 10 mg ambrisentan in short-term clinical studies (see section 4.8).

Post-marketing reports of fluid retention occurring within weeks after starting ambrisentan have been received and, in some cases, have required intervention with a diuretic or hospitalisation for fluid management or decompensated heart failure. If patients have pre-existing fluid overload, this should be managed as clinically appropriate prior to starting ambrisentan.

If clinically significant fluid retention develops during therapy with ambrisentan, with or without associated weight gain, further evaluation should be undertaken to determine the cause, such as ambrisentan or underlying heart failure, and the possible need for specific treatment or discontinuation of ambrisentan therapy. The incidence of peripheral oedema was increased when ambrisentan was dosed in combination with tadalafil (45% adverse event frequency), compared to the incidence of peripheral oedema when ambrisentan and tadalafil were given as monotherapy (38% and 28%, respectively). The occurrence of peripheral oedema was highest within the first month of treatment initiation.

Women of child-bearing potential

Volibris treatment must not be initiated in women of child-bearing potential unless the result of a pre-treatment pregnancy test is negative and reliable contraception is practiced. If there is any doubt on what contraceptive advice should be given to the individual patient, consultation with a gynaecologist should be considered. Monthly pregnancy tests during treatment with ambrisentan are recommended (see sections 4.3 and 4.6).

Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilating medicinal products, such as ERAs, when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, if PAH patients develop acute pulmonary oedema when treated with ambrisentan, the possibility of pulmonary veno-occlusive disease should be considered.

КЕРІВНИК ВІДАЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.



Concomitant use with other medicinal products

Patients on ambrisentan therapy should be closely monitored when starting treatment with rifampicin (see sections 4.5 and 5.2).

Excipients

Volibris tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Volibris tablets contain the azo colouring agent Allura red AC Aluminium Lake (E129), which can cause allergic reactions.

Volibris tablets contain lecithin derived from soya. If a patient is hypersensitive to soya, ambrisentan must not be used (see section 4.3).

Volibris tablets contain less than 1 mmol sodium (23 mg), which is essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ambrisentan does not inhibit or induce phase I or II drug metabolising enzymes at clinically relevant concentrations in *in vitro* and *in vivo* non-clinical studies, suggesting a low potential for ambrisentan to alter the profile of medicinal products metabolised by these pathways.

The potential for ambrisentan to induce CYP3A4 activity was explored in healthy volunteers with results suggesting a lack of inductive effect of ambrisentan on the CYP3A4 isoenzyme.

Cyclosporine A

Steady-state co-administration of ambrisentan and cyclosporine A resulted in a 2-fold increase in ambrisentan exposure in healthy volunteers. This may be due to the inhibition by cyclosporine A of transporters and metabolic enzymes involved in the pharmacokinetics of ambrisentan. Therefore the dose of ambrisentan should be limited to 5 mg once daily when co-administered with cyclosporine A (see section 4.2). Multiple doses of ambrisentan had no effect on cyclosporine A exposure, and no dose adjustment of cyclosporine A is warranted.

Rifampicin

Co-administration of rifampicin (an inhibitor of Organic Anion Transporting Polypeptide [OATP], a strong inducer of CYP3A and 2C19, and inducer of P-gp and uridine-diphospho-glucuronosyltransferases [UGTs]) was associated with a transient (approximately 2-fold) increase in ambrisentan exposure following initial doses in healthy volunteers. However, by day 8, steady state administration of rifampicin had no clinically relevant effect on ambrisentan exposure. Patients on ambrisentan therapy should be closely monitored when starting treatment with rifampicin (see sections 4.4 and 5.2).

Phosphodiesterase inhibitors

Co-administration of ambrisentan with a phosphodiesterase inhibitor, either sildenafil or tadalafil (both substrates of CYP3A4) in healthy volunteers did not significantly affect the pharmacokinetics of the phosphodiesterase inhibitor or ambrisentan (see section 5.2).

Other targeted PAH treatments

The efficacy and safety of ambrisentan when co-administered with other treatments for PAH (e.g. prostanoids and soluble guanylate cyclase stimulators) has not been specifically studied in controlled clinical trials in PAH patients (see section 5.1). No specific drug-drug interactions with soluble guanylate cyclase stimulators or prostanoids are anticipated based on the known biotransformation data (see section 5.2). However, no specific drug-drug interactions studies have been conducted with these drugs. Therefore, caution is recommended in the case of co-administration.

Oral contraceptives

In a clinical study in healthy volunteers, steady-state dosing with ambrisentan 10 mg once daily did not significantly affect the single-dose pharmacokinetics of the ethinyl estradiol and norethindrone components of a combined oral contraceptive (see section 5.2). Based on this pharmacokinetic study, ambrisentan would not be expected to significantly affect exposure to oestrogen- or progestogen-based contraceptives.

Warfarin

Ambrisentan had no effects on the steady-state pharmacokinetics and anti-coagulant activity of warfarin in a healthy volunteer study (see section 5.2). Warfarin also had no clinically significant effects on the pharmacokinetics of ambrisentan. In addition, in patients, ambrisentan had no overall effect on the weekly warfarin-type anticoagulant dose, prothrombin time (PT) and international normalised ratio (INR).

Ketoconazole

Steady-state administration of ketoconazole (a strong inhibitor of CYP3A4) did not result in a clinically significant increase in exposure to ambrisentan (see section 5.2).

Effect of ambrisentan on xenobiotic transporters

In vitro, ambrisentan has no inhibitory effect on human transporters at clinically relevant concentrations, including the P-glycoprotein (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP), multi-drug resistance related protein 2 (MRP2), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporting polypeptides (OATP1B1 and OATP1B3) and the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is a substrate for Pgp-mediated efflux.

In vitro studies in rat hepatocytes also showed that ambrisentan did not induce Pgp, BSEP or MRP2 protein expression.

Steady-state administration of ambrisentan in healthy volunteers had no clinically relevant effects on the single-dose pharmacokinetics of digoxin, a substrate for Pgp (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Ambrisentan treatment must not be initiated in women of child-bearing potential unless the result of a pre-treatment pregnancy test is negative and reliable contraception is practiced. Monthly pregnancy tests during treatment with ambrisentan are recommended.

Pregnancy

Ambrisentan is contraindicated in pregnancy (see section 4.3). Animal studies have shown that ambrisentan is teratogenic. There is no experience in humans.

Women receiving ambrisentan must be advised of the risk of foetal harm and alternative therapy initiated if pregnancy occurs (see sections 4.3, 4.4 and 5.3).

Breast-feeding

It is not known whether ambrisentan is excreted in human breast milk. The excretion of ambrisentan in milk has not been studied in animals. Therefore breast-feeding is contraindicated in patients taking ambrisentan (see section 4.3).



КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.
Копія вірна

Male fertility

The development of testicular tubular atrophy in male animals has been linked to the chronic administration of ERAs, including ambrisentan (see section 5.3). Although no clear evidence of a detrimental effect of ambrisentan long-term exposure on sperm count was found in ARIES-E study, chronic administration of ambrisentan was associated with changes in markers of spermatogenesis. A decrease in plasma inhibin-B concentration and an increase in plasma FSH concentration were observed. The effect on male human fertility is not known but a deterioration of spermatogenesis cannot be excluded. Chronic administration of ambrisentan was not associated with a change in plasma testosterone in clinical studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Ambrisentan has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of ambrisentan (such as hypotension, dizziness, asthenia, fatigue) should be borne in mind when considering the patient's ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills (see section 4.8). Patients should be aware of how they might be affected by ambrisentan before driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of ambrisentan has been evaluated as monotherapy and/or in combination in clinical trials of more than 1200 patients with PAH (see section 5.1). Adverse reactions identified from 12 week placebo controlled clinical trial data are included below by system organ class and frequency. Information from longer term non-placebo controlled studies (ARIES-E and AMBITION (combination with tadalafil)) is also included below. No previously unknown adverse reactions were identified with long-term treatment or for ambrisentan in combination with tadalafil. With longer observation in uncontrolled studies (mean observation of 79 weeks), the safety profile was similar to that observed in the short term studies. Routine pharmacovigilance data are also presented.

Peripheral oedema, fluid retention and headache (including sinus headache, migraine) were the most common adverse reactions observed with ambrisentan. The higher dose (10 mg) was associated with a higher incidence of these adverse reactions, and peripheral oedema tended to be more severe in patients ≥ 65 years in short-term clinical studies (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $<1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$); very rare ($<1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data). For dose-related adverse reactions the frequency category reflects the higher dose of ambrisentan. Frequency categories do not account for other factors including varying study duration, pre-existing conditions and baseline patient characteristics. Adverse reaction frequency categories assigned based on clinical trial experience may not reflect the frequency of adverse events occurring during normal clinical practice. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

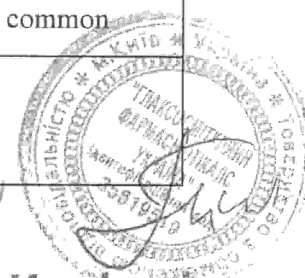


КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Копія вірна

	Ambrisentan (ARIES-C and post marketing)	Ambrisentan (AMBITION and ARIES-E)	Combination with tadalafil (AMBITION)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>			
Anaemia (decreased haemoglobin, decreased haematocrit)	Common ¹	Very common	Very common
<i>Immune system disorders</i>			
Hypersensitivity reactions (e.g. angioedema, rash, pruritus)	Uncommon	Common	Common
<i>Nervous system disorders</i>			
Headache (including sinus headache, migraine)	Very common ²	Very common	Very common
Dizziness	Common ³	Very common	Very common
<i>Eye disorders</i>			
Blurred vision, visual impairment	Not known ⁴	Common	Common
<i>Ear and labyrinth disorders</i>			
Tinnitus	NR	NR	Common
Sudden hearing loss	NR	NR	Uncommon
<i>Cardiac disorders</i>			
Cardiac failure	Common ⁵	Common	Common
Palpitation	Common	Very common	Very common
<i>Vascular disorders</i>			
Hypotension	Common ³	Common	Common
Flushing	Common	Common	Very common
Syncope	Uncommon ³	Common	Common
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			
Epistaxis	Common ³	Common	Common
Dyspnoea	Common ^{3,6}	Very common	Very common
Upper respiratory (e.g. nasal, sinus) congestion, sinusitis, nasopharyngitis, rhinitis	Common ⁷		

КЕРІВНИК ВІДІЛУ
РЕГІСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.



Копія вірна

Nasopharyngitis		Very common	Very common
Sinusitis, rhinitis		Common	Common
Nasal congestion		Very common	Very common
<i>Gastrointestinal disorders</i>			
Nausea, vomiting, diarrhoea	Common ³		
Nausea		Very common	Very common
Vomiting		Common	Very common
Diarrhoea		Very common	Very common
Abdominal pain	Common	Common	Common
Constipation	Common	Common	Common
<i>Hepatobiliary disorders</i>			
Hepatic injury (see section 4.4)	Uncommon ^{3, 8}	NR	NR
Autoimmune hepatitis (see section 4.4)	Uncommon ^{3, 8}	NR	NR
Hepatic transaminases increased	Common ³	NR	NR
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			
Rash	NR	Common ⁹	Common ⁹
<i>General disorders and administration site conditions</i>			
Peripheral oedema, fluid retention	Very common	Very common	Very common
Chest pain/discomfort	Common	Common	Very common
Asthenia	Common ³	Common	Common
Fatigue	Common ³	Very common	Very common

NR – not reported

¹ See section 'Description of selected adverse reactions'.

² The frequency of headache appeared higher with 10 mg ambrisentan.

³ Data derived from routine pharmacovigilance surveillance and frequencies based on placebo-controlled clinical trial experience.

⁴ Data derived from routine pharmacovigilance surveillance

⁵ Most of the reported cases of cardiac failure were associated with fluid retention. Data derived from routine pharmacovigilance surveillance, frequencies based on statistical modelling of placebo-controlled clinical trial data.

⁶ Cases of worsening dyspnoea of unclear aetiology have been reported shortly after starting ambrisentan therapy.

⁷ The incidence of nasal congestion was dose related during ambrisentan therapy.

⁸ Cases of autoimmune hepatitis, including cases of exacerbation of autoimmune hepatitis, and hepatic injury have been reported during ambrisentan therapy.

⁹ Rash includes rash erythematous, rash generalised, rash papular and rash pruritic

Description of selected adverse reactions

Decreased haemoglobin

In the post-marketing period, cases of anaemia requiring blood cell transfusion have been reported (see section 4.4). The frequency of decreased haemoglobin (anaemia) was higher with 10 mg ambrisentan. Across the 12 week placebo controlled Phase 3 clinical studies, mean haemoglobin concentrations decreased for patients in the ambrisentan groups and were detected as early as week 4 (decrease by 0.83 g/dL); mean changes from baseline appeared to stabilise over the subsequent 8 weeks. A total of 17 patients (6.5%) in the ambrisentan treatment groups had decreases in haemoglobin of $\geq 15\%$ from baseline and which fell below the lower limit of normal.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no experience in PAH patients of ambrisentan at daily doses greater than 10 mg. In healthy volunteers, single doses of 50 and 100 mg (5 to 10 times the maximum recommended dose) were associated with headache, flushing, dizziness, nausea and nasal congestion.

Due to the mechanism of action, an overdose of ambrisentan could potentially result in hypotension (see section 5.3). In the case of pronounced hypotension, active cardiovascular support may be required. No specific antidote is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-hypertensives, other anti-hypertensives, ATC code: C02KX02

Mechanism of action

Ambrisentan is an orally active, propanoic acid-class, ERA selective for the endothelin A (ET_A) receptor. Endothelin plays a significant role in the pathophysiology of PAH.

- Ambrisentan is a potent (K_i 0.016 nM) and highly selective ET_A antagonist (approximately 4000-fold more selective for ET_A as compared to ET_B).
- Ambrisentan blocks the ET_A receptor subtype, localized predominantly on vascular smooth muscle cells and cardiac myocytes. This prevents endothelin-mediated activation of second messenger systems that result in vasoconstriction and smooth muscle cell proliferation.
- The selectivity of ambrisentan for the ET_A over the ET_B receptor is expected to retain ET_B receptor mediated production of the vasodilators nitric oxide and prostacyclin.

Clinical efficacy and safety

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo controlled, Phase 3 pivotal studies were conducted (ARIES-1 and 2). ARIES-1 included 201 patients and compared ambrisentan 5 mg and 10 mg with placebo. ARIES-2 included 192 patients and compared ambrisentan 2.5 mg and 5 mg with

placebo. In both studies, ambrisentan was added to patients' supportive/background medication, which could have included a combination of digoxin, anticoagulants, diuretics, oxygen and vasodilators (calcium channel blockers, ACE inhibitors). Patients enrolled had IPAH or PAH associated with connective tissue disease (PAH-CTD). The majority of patients had WHO functional Class II (38.4%) or Class III (55.0%) symptoms. Patients with pre-existent hepatic disease (cirrhosis or clinically significantly elevated aminotransferases) and patients using other targeted therapy for PAH (e.g. prostanoids) were excluded. Haemodynamic parameters were not assessed in these studies.

The primary endpoint defined for the Phase 3 studies was improvement in exercise capacity assessed by change from baseline in 6 minute walk distance (6MWD) at 12 weeks. In both studies, treatment with ambrisentan resulted in a significant improvement in 6MWD for each dose of ambrisentan.

The placebo-adjusted improvement in mean 6MWD at week 12 compared to baseline was 30.6 m (95% CI: 2.9 to 58.3; $p=0.008$) and 59.4 m (95% CI: 29.6 to 89.3; $p<0.001$) for the 5 mg group, in ARIES 1 and 2 respectively. The placebo-adjusted improvement in mean 6MWD at week 12 in patients in the 10 mg group in ARIES-1 was 51.4 m (95% CI: 26.6 to 76.2; $p<0.001$).

A pre-specified combined analysis of the Phase 3 studies (ARIES-C) was conducted. The placebo-adjusted mean improvement in 6MWD was 44.6 m (95% CI: 24.3 to 64.9; $p<0.001$) for the 5 mg dose, and 52.5 m (95% CI: 28.8 to 76.2; $p<0.001$) for the 10 mg dose.

In ARIES-2, ambrisentan (combined dose group) significantly delayed the time to clinical worsening of PAH compared to placebo ($p<0.001$), the hazard ratio demonstrated an 80% reduction (95% CI: 47% to 92%). The measure included: death, lung transplantation, hospitalisation for PAH, atrial septostomy, addition of other PAH therapeutic agents and early escape criteria. A statistically significant increase (3.41 ± 6.96) was observed for the combined dose group in the physical functioning scale of the SF-36 Health Survey compared with placebo (-0.20 ± 8.14 , $p=0.005$). Treatment with ambrisentan led to a statistically significant improvement in Borg Dyspnea Index (BDI) at week 12 (placebo-adjusted BDI of -1.1 (95% CI: -1.8 to -0.4; $p=0.019$; combined dose group)).

Long term data

Patients enrolled into ARIES-1 and 2 were eligible to enter a long term open label extension study ARIES-E ($n=383$). The combined mean exposure was approximately 145 ± 80 weeks, and the maximum exposure was approximately 295 weeks. The main primary endpoints of this study were the incidence and severity of adverse events associated with long-term exposure to ambrisentan, including serum LFTs. The safety findings observed with long-term ambrisentan exposure in this study were generally consistent with those observed in the 12 week placebo-controlled studies.

The observed probability of survival for subjects receiving ambrisentan (combined ambrisentan dose group) at 1, 2 and 3 years was 93%, 85% and 79% respectively.

In an open label study (AMB222), ambrisentan was studied in 36 patients to evaluate the incidence of increased serum aminotransferase concentrations in patients who had previously discontinued other ERA therapy due to aminotransferase abnormalities. During a mean of 53 weeks of treatment with ambrisentan, none of the patients enrolled had a confirmed serum ALT $>3 \times \text{ULN}$ that required permanent discontinuation of treatment. Fifty percent of patients had increased from 5 mg to 10 mg ambrisentan during this time.

The cumulative incidence of serum aminotransferase abnormalities $>3 \times \text{ULN}$ in all Phase 2 and 3 studies (including respective open label extensions) was 17 of 483 subjects over a mean exposure duration of 79.5 weeks. This is an event rate of 2.3 events per 100 patient years of exposure for ambrisentan. In the ARIES-E open label long term extension study, the 2 year risk of developing serum aminotransferase elevations $>3 \times \text{ULN}$ in patients treated with ambrisentan was 3.9%.

Other clinical information

An improvement in haemodynamic parameters was observed in patients with PAH after 12 weeks (n=29) in a Phase 2 study (AMB220). Treatment with ambrisentan resulted in an increase in mean cardiac index, a decrease in mean pulmonary artery pressure, and a decrease in mean pulmonary vascular resistance.

Decrease in systolic and diastolic blood pressures has been reported with ambrisentan therapy. In placebo controlled clinical trials of 12 weeks duration mean reduction in systolic and diastolic blood pressures from base line to end of treatment were 3mm Hg and 4.2 mm Hg respectively. The mean decreases in systolic and diastolic blood pressures persisted for up to 4 years of treatment with ambrisentan in the long term open label ARIES E study.

No clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of ambrisentan or sildenafil were seen during a drug-drug interaction study in healthy volunteers, and the combination was well tolerated. The number of patients who received concomitant ambrisentan and sildenafil in ARIES-E and AMB222 was 22 patients (5.7%) and 17 patients (47%), respectively. No additional safety concerns were identified in these patients.

Clinical efficacy in combination with tadalafil

A multicenter, double-blind, active comparator, event-driven, Phase 3 outcome study (AMB112565/AMBITION) was conducted to assess the efficacy of initial combination of ambrisentan and tadalafil vs. monotherapy of either ambrisentan or tadalafil alone, in 500 treatment naive PAH patients, randomised 2:1:1, respectively. No patients received placebo alone. The primary analysis was combination group vs. pooled monotherapy groups. Supportive comparisons of combination therapy group vs. the individual monotherapy groups were also made. Patients with significant anaemia, fluid retention or rare retinal diseases were excluded according to the investigators' criteria. Patients with ALT and AST values >2xULN at baseline were also excluded.

At baseline, 96% of patients were naive to any previous PAH-specific treatment, and the median time from diagnosis to entry into the study was 22 days. Patients started on ambrisentan 5 mg and tadalafil 20 mg, and were titrated to 40 mg tadalafil at week 4 and 10 mg ambrisentan at week 8, unless there were tolerability issues. The median double-blind treatment duration for combination therapy was greater than 1.5 years.

The primary endpoint was the time to first occurrence of a clinical failure event, defined as:

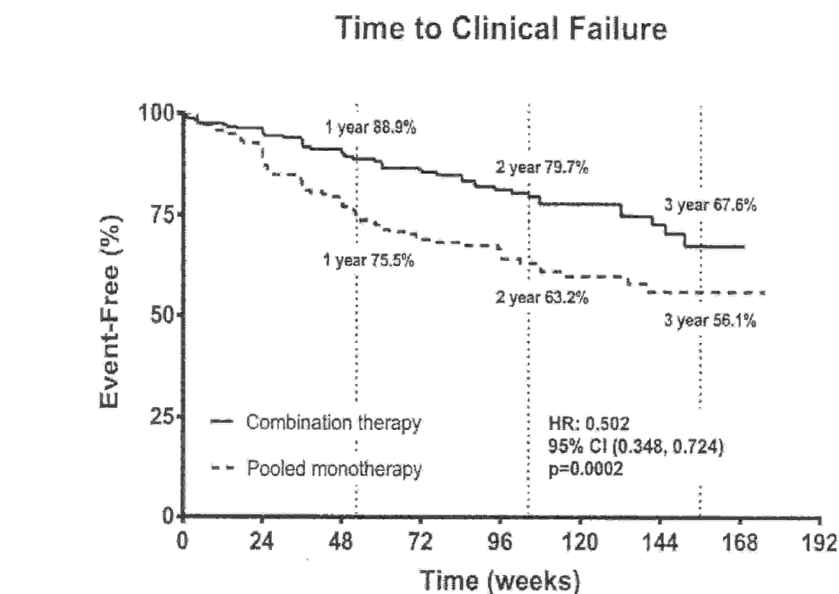
- death, or
- hospitalisation for worsening PAH,
- disease progression;
- unsatisfactory long-term clinical response.

The mean age of all patients was 54 years (SD 15; range 18–75 years of age). Patients WHO FC at baseline was II (31%) and FC III (69%). Idiopathic or heritable PAH was the most common aetiology in the study population (56%), followed by PAH due to connective tissue disorders (37%), PAH associated with drugs and toxins (3%), corrected simple congenital heart disease (2%), and HIV (2%). Patients with WHO FC II and III had a mean baseline 6MWD of 353 metres.

Outcome endpoints

Treatment with combination therapy resulted in a 50% risk reduction (hazard ratio [HR] 0.502; 95% CI: 0.348 to 0.724; p=0.0002) of the composite clinical failure endpoint up to final assessment visit when compared to the pooled monotherapy group [Figure 1 and Table 1]. The treatment effect was driven by a 63% reduction in hospitalisations on combination therapy, was established early and was sustained. Efficacy of combination therapy on the primary endpoint was consistent on the comparison to individual monotherapy and across the subgroups of age, ethnic origin, geographical region, aetiology (IPAH /hPAH and PAH-CTD). The effect was significant for both FC II and FC III patients.

Figure 1



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5

Table 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monotherapy Pooled (N=247)	Ambrisentan monotherapy (N=126)	Tadalafil monotherapy (N=121)
Time to First Clinical Failure Event (Adjudicated)				
Clinical failure, no. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% CI)		0.502 (0.348, 0.724)	0.477 (0.314, 0.723)	0.528 (0.338, 0.827)
P-value, Log-rank test		0.0002	0.0004	0.0045
Component as First Clinical Failure Event (Adjudicated)				
Death (all-cause)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalisation for worsening PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Disease progression	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Unsatisfactory long-term clinical response	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Time to First Hospitalisation for Worsening PAH (Adjudicated)				
First hospitalisation, no. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% CI)		0.372	0.323	0.442
P-value, Log-rank test		0.0002	<0.0001	0.0124

Secondary endpoints

Secondary endpoints were tested:

Table 2

Secondary Endpoints (change from baseline to week 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monotherapy pooled	Difference and Confidence Interval	p value
NT-proBNP (% reduction)	-67.2	-50.4	% difference -33.8; 95% CI: -44.8, -20.7	p<0.0001
% subjects achieving a satisfactory clinical response at week 24	39	29	Odds ratio 1.56; 95% CI: 1.05, 2.32	p=0.026
6MWD (metres, median change)	49.0	23.8	22.75m; 95% CI: 12.00, 33.50	p<0.0001

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

A study of 492 patients (ambrisentan N=329, placebo N=163) with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 11% of which had secondary pulmonary hypertension (WHO group 3), has been conducted, but was terminated early when it was determined that the primary efficacy endpoint could not be met (ARTEMIS-IPF study). Ninety events (27%) of IPF progression (including respiratory hospitalisations) or death were observed in the ambrisentan group compared to 28 events (17%) in the placebo group. Ambrisentan is therefore contraindicated for patients with IPF with or without secondary pulmonary hypertension (see section 4.3).

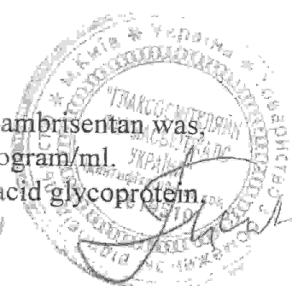
5.2 Pharmacokinetic propertiesAbsorption

Ambrisentan is absorbed rapidly in humans. After oral administration, maximum plasma concentrations (C_{max}) of ambrisentan typically occur around 1.5 hours post-dose under both fasted and fed conditions. C_{max} and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increase dose proportionally over the therapeutic dose range. Steady-state is generally achieved following 4 days of repeat dosing.

A food-effect study involving administration of ambrisentan to healthy volunteers under fasting conditions and with a high-fat meal indicated that the C_{max} was decreased 12% while the AUC remained unchanged. This decrease in peak concentration is not clinically significant, and therefore ambrisentan can be taken with or without food.

Distribution

Ambrisentan is highly plasma protein bound. The *in vitro* plasma protein binding of ambrisentan was, on average, 98.8% and independent of concentration over the range of 0.2 – 20 microgram/ml. Ambrisentan is primarily bound to albumin (96.5%) and to a lesser extent to α_1 -acid glycoprotein.



The distribution of ambrisentan into red blood cells is low, with a mean blood:plasma ratio of 0.57 and 0.61 in males and females, respectively.

Biotransformation

Ambrisentan is a non-sulphonamide (propanoic acid) ERA.

Ambrisentan is glucuronidated via several UGT isoenzymes (UGT1A9S, UGT2B7S and UGT1A3S) to form ambrisentan glucuronide (13%). Ambrisentan also undergoes oxidative metabolism mainly by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP3A5 and CYP2C19 to form 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) which is further glucuronidated to 4-hydroxymethyl ambrisentan glucuronide (5%). The binding affinity of 4-hydroxymethyl ambrisentan for the human endothelin receptor is 65-fold less than ambrisentan. Therefore at concentrations observed in the plasma (approximately 4% relative to parent ambrisentan), 4-hydroxymethyl ambrisentan is not expected to contribute to pharmacological activity of ambrisentan.

In vitro data indicate that ambrisentan at 300 μ M resulted in less than 50 % inhibition of UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (up to 30%) or of cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 (up to 25%). *In vitro*, ambrisentan has no inhibitory effect on human transporters at clinically relevant concentrations, including Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 and NTCP. Furthermore, ambrisentan did not induce MRP2, Pgp or BSEP protein expression in rat hepatocytes. Taken together, the *in vitro* data suggest ambrisentan at clinically relevant concentrations (plasma C_{max} up to 3.2 μ M) would not be expected to have an effect on UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 or cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 or transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, or NTCP.

The effects of steady-state ambrisentan (10 mg once daily) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin (25 mg), as measured by PT and INR, were investigated in 20 healthy volunteers. Ambrisentan did not have any clinically relevant effects on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. Similarly, co-administration with warfarin did not affect the pharmacokinetics of ambrisentan (see section 4.5).

The effect of 7-day dosing of sildenafil (20 mg three times daily) on the pharmacokinetics of a single dose of ambrisentan, and the effects of 7-day dosing of ambrisentan (10 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of sildenafil were investigated in 19 healthy volunteers. With the exception of a 13% increase in sildenafil C_{max} following co-administration with ambrisentan, there were no other changes in the pharmacokinetic parameters of sildenafil, N-desmethyl-sildenafil and ambrisentan. This slight increase in sildenafil C_{max} is not considered clinically relevant (see section 4.5).

The effects of steady-state ambrisentan (10 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of tadalafil, and the effects of steady-state tadalafil (40 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of ambrisentan were studied in 23 healthy volunteers. Ambrisentan did not have any clinically relevant effects on the pharmacokinetics of tadalafil. Similarly, co-administration with tadalafil did not affect the pharmacokinetics of ambrisentan (see section 4.5).

The effects of repeat dosing of ketoconazole (400 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of 10 mg ambrisentan were investigated in 16 healthy volunteers. Exposures of ambrisentan as measured by $AUC_{(0-inf)}$ and C_{max} were increased by 35% and 20%, respectively. This change in exposure is unlikely to be of any clinical relevance and therefore ambrisentan may be co-administered with ketoconazole.

The effects of repeat dosing of cyclosporine A (100 – 150 mg twice daily) on the steady-state pharmacokinetics of ambrisentan (5 mg once daily), and the effects of repeat dosing of ambrisentan (5 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of cyclosporine A (100 – 150 mg twice daily) were studied in healthy volunteers. The C_{max} and $AUC_{(0-\tau)}$ of ambrisentan increased (48% and 12%)

respectively) in the presence of multiple doses of cyclosporine A. Based on these changes, the dose of ambrisentan should be limited to 5 mg once daily when co-administered with cyclosporine A (see section 4.2). However, multiple doses of ambrisentan had no clinically relevant effect on cyclosporine A exposure, and no dose adjustment of cyclosporine A is warranted.

The effects of acute and repeat dosing of rifampicin (600 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of ambrisentan (10 mg once daily) were studied in healthy volunteers. Following initial doses of rifampicin, a transient increase in ambrisentan AUC(0- ∞) (121% and 116% after first and second doses of rifampicin, respectively) was observed, presumably due to a rifampicin-mediated OATP inhibition. However, there was no clinically relevant effect on ambrisentan exposure by day 8, following administration of multiple doses of rifampicin. Patients on ambrisentan therapy should be closely monitored when starting treatment with rifampicin (see sections 4.4 and 4.5).

The effects of repeat dosing of ambrisentan (10 mg) on the pharmacokinetics of single dose digoxin were studied in 15 healthy volunteers. Multiple doses of ambrisentan resulted in slight increases in digoxin AUC_{0-last} and trough concentrations, and a 29% increase in digoxin C_{max}. The increase in digoxin exposure observed in the presence of multiple doses of ambrisentan was not considered clinically relevant, and no dose adjustment of digoxin is warranted (see section 4.5).

The effects of 12 days dosing with ambrisentan (10 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of oral contraceptive containing ethinyl estradiol (35 μ g) and norethindrone (1 mg) were studied in healthy female volunteers. The C_{max} and AUC(0- ∞) were slightly decreased for ethinyl estradiol (8% and 4%, respectively), and slightly increased for norethindrone (13% and 14 %, respectively). These changes in exposure to ethinyl estradiol or norethindrone were small and are unlikely to be clinically significant (see section 4.5).

Elimination

Ambrisentan and its metabolites are eliminated primarily in the bile following hepatic and/or extra-hepatic metabolism. Approximately 22% of the administered dose is recovered in the urine following oral administration with 3.3% being unchanged ambrisentan. Plasma elimination half-life in humans ranges from 13.6 to 16.5 hours.

Special populations

Based on the results of a population pharmacokinetic analysis in healthy volunteers and patients with PAH, the pharmacokinetics of ambrisentan were not significantly influenced by gender or age (see section 4.2).

Renal impairment

Ambrisentan does not undergo significant renal metabolism or renal clearance (excretion). In a population pharmacokinetic analysis, creatinine clearance was found to be a statistically significant covariate affecting the oral clearance of ambrisentan. The magnitude of the decrease in oral clearance is modest (20-40%) in patients with moderate renal impairment and therefore is unlikely to be of any clinical relevance. However, caution should be used in patients with severe renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment

The main routes of metabolism of ambrisentan are glucuronidation and oxidation with subsequent elimination in the bile and therefore hepatic impairment might be expected to increase exposure (C_{max} and AUC) of ambrisentan. In a population pharmacokinetic analysis, the oral clearance was shown to be decreased as a function of increasing bilirubin levels. However, the magnitude of effect of bilirubin is modest (compared to the typical patient with a bilirubin of 0.6 mg/dl, a patient with an elevated bilirubin of 4.5 mg/dl would have approximately 30% lower oral clearance of ambrisentan). The

pharmacokinetics of ambrisentan in patients with hepatic impairment (with or without cirrhosis) has not been studied. Therefore ambrisentan should not be initiated in patients with severe hepatic impairment or clinically significant elevated hepatic aminotransferases ($>3\times\text{ULN}$) (see sections 4.3 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Due to the class primary pharmacologic effect, a large single dose of ambrisentan (i.e. an overdose) could lower arterial pressure and have the potential for causing hypotension and symptoms related to vasodilation.

Ambrisentan was not shown to be an inhibitor of bile acid transport or to produce overt hepatotoxicity.

Inflammation and changes in the nasal cavity epithelium have been seen in rodents after chronic administration at exposures below the therapeutic levels in humans. In dogs, slight inflammatory responses were observed following chronic high dose administration of ambrisentan at exposures greater than 20-fold that observed in patients.

Nasal bone hyperplasia of the ethmoid turbinates has been observed in the nasal cavity of rats treated with ambrisentan, at exposure levels 3-fold the clinical AUC. Nasal bone hyperplasia has not been observed with ambrisentan in mice or dogs. In the rat, hyperplasia of nasal turbinate bone is a recognised response to nasal inflammation, based on experience with other compounds.

Ambrisentan was clastogenic when tested at high concentrations in mammalian cells *in vitro*. No evidence for mutagenic or genotoxic effects of ambrisentan were seen in bacteria or in two *in vivo* rodent studies.

There was no evidence of carcinogenic potential in 2 year oral studies in rats and mice. There was a small increase in mammary fibroadenomas, a benign tumor, in male rats at the highest dose only. Systemic exposure to ambrisentan in male rats at this dose (based on steady-state AUC) was 6-fold that achieved at the 10 mg/day clinical dose.

Testicular tubular atrophy, which was occasionally associated with aspermia, was observed in oral repeat dose toxicity and fertility studies with male rats and mice without safety margin. The testicular changes were not fully recoverable during the off-dose periods evaluated. However no testicular changes were observed in dog studies of up to 39 weeks duration at an exposure 35-fold that seen in humans based on AUC. In male rats, there were no effects of ambrisentan on sperm motility at all doses tested (up to 300 mg/kg/day). A slight ($<10\%$) decrease in the percentage of morphologically normal sperms was noted at 300 mg/kg/day but not at 100 mg/kg/day (>9 -fold clinical exposure at 10 mg/day). The effect of ambrisentan on male human fertility is not known.

Ambrisentan has been shown to be teratogenic in rats and rabbits. Abnormalities of the lower jaw, tongue, and/or palate were seen at all doses tested. In addition, the rat study showed an increased incidence of interventricular septal defects, trunk vessel defects, thyroid and thymus abnormalities, ossification of the basisphenoid bone, and the occurrence of the umbilical artery located on the left side of the urinary bladder instead of the right side. Teratogenicity is a suspected class effect of ERAs.

Administration of ambrisentan to female rats from late-pregnancy through lactation caused adverse events on maternal behaviour, reduced pup survival and impairment of the reproductive capability of the offspring (with observation of small testes at necropsy), at exposure 3-fold the AUC at the maximum recommended human dose.

In juvenile rats administered ambrisentan orally once daily during postnatal day 7 to 26: 36 or 62, a decrease in brain weight (-3% to -8%) with no morphologic or neurobehavioral changes occurred.

after breathing sounds, apnoea and hypoxia were observed. These effects occurred at exposures approximately 1.8 to 7 times human paediatric exposures at 10 mg (age 9 to 15 years), based on AUC. The clinical relevance of this finding to the paediatric population is not fully understood.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film coat

Polyvinyl alcohol (partially hydrolysed)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Lecithin (soya) (E322)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/aluminium foil blisters.
Pack sizes with unit dose blisters of 10x1 or 30x1 film-coated tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland



8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)Volibris 5 mg film-coated tablets

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg film-coated tablets

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 April 2008

Date of latest renewal: 14 January 2013



КЕРІВНИК ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ТЮТЮННИК Т.Б.

Копія вірна