

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ambrisentan AOP 5 mg apvalkotās tabletes  
Ambrisentan AOP 10 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ambrisentan AOP 5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg ambrisentanā (*ambrisentanum*).

Ambrisentan AOP 10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 10 mg ambrisentanā (*ambrisentanum*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Ambrisentan AOP 5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur aptuveni 47,5 mg laktozes (monohidrāta veidā), aptuveni 0,14 mg lecitīna (sojas) (E322) un aptuveni 0,02 mg alūra sarkanās AC alumīnija lakas (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur aptuveni 95 mg laktozes (monohidrāta veidā), aptuveni 0,21 mg lecitīna (sojas) (E322) un aptuveni 0,41 mg alūra sarkanās AC alumīnija lakas (E129).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ambrisentan AOP 5 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sārts, kvadrātveida, izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "5" vienā pusē un gludu otru pusi, ar nominālo garumu/platumu apmēram 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg apvalkotās tabletes

Rozā, iegarenas, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "10" vienā pusē un gludu otru pusi, ar nominālo garumu apmēram 11,1 mm un nominālo platumu apmēram 5,6 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ambrisentan AOP indicēts pulmonālas arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (*functional class* – FC) pēc PVO klasifikācijas, tai skaitā lietošanai kombinētā terapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Efektivitāte ir pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā.

Ambrisentan AOP ir indicēts pulmonālas arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pusaudžiem un bērniem (vecumā no 8 līdz <18 gadiem), kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (FC) pēc PVO klasifikācijas, tai skaitā lietošanai kombinētā terapijā. Efektivitāte ir pierādīta IPAH, pārmantotas, koriģētas iedzimtas un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā.

##### Devas

##### *Ambrisentāna monoterapija*

Ambrisentan AOP jālieto iekšķīgi, sākotnēji 5 mg reizi dienā; atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg dienā.

##### *Ambrisentāns kombinācijā ar tadalafilu*

Lietojot kombinācijā ar tadalafilu, Ambrisentan AOP deva jātitrē līdz 10 mg vienu reizi dienā.

Klīniskajā pētījumā pacienti pirmās 8 nedēļas lietoja 5 mg ambrisentāna dienā, pēc tam devu palielināja līdz 10 mg atkarībā no panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar tadalafilu, pacientiem sākotnēji ordinēja 5 mg ambrisentāna un 20 mg tadalafila. Atkarībā no panesamības tadalafila devu pēc 4 nedēļām palielināja līdz 40 mg, bet ambrisentāna devu pēc 8 nedēļām palielināja līdz 10 mg. Šādu devu sasniedza vairāk nekā 90% pacientu. Atkarībā no panesamības devas var arī samazināt.

Ierobežots datu daudzums liecina, ka pēkšņa ambrisentāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar atsītienu veida PAH pastiprināšanos.

##### *Ambrisentāns kombinācijā ar ciklosporīnu A*

Pieaugušajiem, lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, un pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

##### Pediatriskie pacienti vecumā no 8 līdz <18 gadiem

##### *Ambrisentāns monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm pret PAH*

Ambrisentan AOP ir jālieto iekšķīgi, atbilstoši tālāk norādītajam devu režīmam.

| Ķermeņa masa (kg)                                                                                                                                                                               | Sākotnējā deva vienu reizi dienā (mg) | Turpmākā reizi dienā lietojamās devas titrēšana (mg) <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ≥50                                                                                                                                                                                             | 5                                     | 10                                                                |
| ≥35 līdz <50                                                                                                                                                                                    | 5                                     | 7,5*                                                              |
| ≥20 līdz <35                                                                                                                                                                                    | 2,5*                                  | 5                                                                 |
| a = atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu).<br>* Devām, kurām nepieciešams 2,5 mg vai 7,5 mg stiprums, ir jālieto citas tirdzniecībā pieejamas zāles |                                       |                                                                   |

##### *Ambrisentāns kombinācijā ar ciklosporīnu A*

Lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu A, pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥50 kg ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥20 līdz <50 kg deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg vienu reizi dienā. Pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

##### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki pacienti

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par ambrisentāna lietošanu cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) ir ierobežota; šai pacientu apakšgrupai terapija jāuzsāk uzmanīgi un jāievēro īpaša piesardzība, ja deva tiek palielināta līdz 10 mg ambrisentāna.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ambrisentāna lietošana personām ar aknu darbības traucējumiem (ar aknu cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tā kā ambrisentāna galvenie metabolisma ceļi ir glikuronizācija un oksidācija, kam seko izvadīšana ar žulti, paredzams, ka aknu darbības traucējumu gadījumā varētu palielināties ambrisentāna iedarbība ( $C_{\max}$  un AUC). Tādēļ ambrisentāna lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs augšējās normas robežas ( $>3 \times \text{ANR}$ ); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ambrisentāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 8 gadiem, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu par pieejamiem datiem jauniem dzīvniekiem).

Lietošanas veids

Ambrisentan AOP ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tableti ieteicams norīt veselu, un to var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tableti nav ieteicams dalīt, sasmalcināt vai košļāt.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, soju vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvajā vecumā, kas nelieto drošu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT)) vērtības  $>3 \times \text{ANR}$  (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF) ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ambrisentāns nav pētīts pietiekamam skaitam pacientu, lai noteiktu ieguvuma/riska attiecību PVO I funkcionālās klases PAH gadījumā.

Ambrisentāna efektivitāte monoterapijā pacientiem ar PVO IV funkcionālās klases PAH nav noteikta. Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas ieteicama smagas slimības gadījumā (piemēram, epoprostenols).

Aknu darbība

Ar PAH ir saistīti aknu darbības traucējumi. Lietojot ambrisentānu, novēroti ar autoimūno hepatītu saistīti gadījumi, ieskaitot iespējamu jau esoša autoimūna hepatīta paasinājumu, aknu bojājumu un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas potenciāli saistīti ar terapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pirms ambrisentāna lietošanas uzsākšanas jānosaka aknu aminotransferāžu (ALAT un ASAT) līmenis, un ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kam sākotnējā ALAT un/vai ASAT vērtība ir  $>3 \times \text{ANR}$  (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājuma pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī kontrolēt ALAT un ASAT līmeni. Ja pacientam rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski nozīmīga ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās vai ja ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos pavada aknu bojājuma pazīmes vai simptomi (piemēram, dzelte), ambrisentāna terapija ir jāpārtrauc.

Pacientiem bez aknu bojājuma klīniskiem simptomiem vai dzeltes ambrisentāna terapijas atsākšanu var apsvērt pēc aknu enzīmu līmeņa normalizēšanās. Ieteicama hepatologa konsultācija.

#### Hemoglobīna koncentrācija

Ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA), tai skaitā ambrisentāna, lietošanu ir bijusi saistīta hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās. Vairumā gadījumu šo samazināšanos konstatēja pirmo 4 terapijas nedēļu laikā, un pēc tam hemoglobīna līmenis parasti stabilizējās. Vidējais hemoglobīna koncentrācijas samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, (robežās no 0,9 līdz 1,2 g/dl) ilgstošā, atklātā 3. fāzes pivotālo klīnisko pētījumu pagarinājumā ar oriģinālpreparātu saglabājās četrus ambrisentāna terapijas gadus. Oriģinālpreparāta pēcreģistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama asins šūnu pārliešana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ambrisentāna terapijas uzsākšana nav ieteicama pacientiem ar klīniski nozīmīgu anēmiju. Ambrisentāna terapijas laikā ieteicams noteikt hemoglobīna un/vai hematokrīta līmeni, piemēram, pēc 1 mēneša, 3 mēnešiem un pēc tam periodiski atbilstoši klīniskajai praksei. Ja tiek novērota klīniski nozīmīga hemoglobīna vai hematokrīta līmeņa pazemināšanās un citi cēloņi ir izslēgti, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, anēmijas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 15%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafile lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 7% un 11%).

#### Šķidruma aizture

Lietojot ERA, tai skaitā ambrisentānu, ir novērota perifēra tūska. Klīniskos pētījumos vairumā gadījumu perifērā tūska, lietojot ambrisentānu, bija viegla vai vidēji smaga, lai gan  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem tā var rasties biežāk un būt smagāka. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos, lietojot 10 mg ambrisentāna, par perifēru tūsku ziņots biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saņemti oriģinālpreparāta pēcreģistrācijas ziņojumi par šķidruma aizturi dažas nedēļas pēc ambrisentāna terapijas sākuma, un dažos gadījumos bija nepieciešama iejaukšanās, lietojot diurētiskus līdzekļus, vai hospitalizācija šķidruma aiztures mazināšanai vai sakarā ar dekompensētu sirds mazspēju. Ja pacientiem jau ir konstatēts pārmērīgs šķidruma daudzums organismā, tas klīniski piemērotā veidā jānovērš pirms ambrisentāna terapijas uzsākšanas.

Ja ambrisentāna terapijas laikā attīstās klīniski nozīmīga šķidruma aizture ar ķermeņa masas palielināšanos vai bez tās, jāveic turpmāka izmeklēšana, lai noteiktu cēloni, piemēram, ambrisentāns vai sirds mazspēja, un jānovērtē iespējamā specifiskas ārstēšanas vai ambrisentāna terapijas pārtraukšanas nepieciešamība. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, perifēriskās tūskas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 45%) nekā

tad, ja ambrisentānu un tadafilu lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 38% un 28%). Visbiežāk perifēriska tūska radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas.

#### Sievietes reproduktīvajā vecumā

Ambrisentan AOP terapiju nedrīkst uzsākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ja ir šaubas par to, kādu padomu sniegt pacientei par kontracepciju, jāapsver ginekologa konsultācijas nepieciešamība. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

#### Okluzīva plaušu vēnu slimība

Lietojot asinsvadus paplašinošas zāles, piemēram, ERA, pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību, ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH ambrisentāna terapijas laikā rodas akūta plaušu tūska, jāapsver okluzīvas plaušu vēnu slimības iespējamība.

#### Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu pacientiem, kas saņem ambrisentānu, jāveic stingra uzraudzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

Ambrisentan AOP tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Ambrisentan AOP tabletes satur azokrāsvielu alūra sarkano alumīnija laku (E129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ambrisentan AOP tabletes satur no sojas iegūtu lecitīnu. Ja pacientam ir paaugstināta jutība pret soju, ambrisentānu nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ambrisentan AOP tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ambrisentāns neinhibē un neinducē I vai II fāzes zāles metabolizējošos enzīmus klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* un *in vivo* veiktos neklīniskos pētījumos, kas liecina par ambrisentāna mazo spēju ietekmēt šādā veidā metabolizēto zāļu profilu.

Ambrisentāna potenciāls inducēt CYP3A4 aktivitāti tika pētīta veseliem brīvprātīgiem, un rezultāti liecina, ka ambrisentānam nepiemīt inducējoša ietekme uz CYP3A4 izoenzīmu.

#### Ciklosporīns A

Vienlaicīga ambrisentāna un ciklosporīna A lietošana līdzsvara koncentrācijā divas reizes pastiprināja ambrisentāna iedarbību veseliem brīvprātīgajiem. Tas, iespējams, skaidrojams ar to, ka ciklosporīns A inhibē transporta sistēmas un metabolizējošos enzīmus, kas iesaistīti ambrisentāna farmakokinētikā. Tādēļ ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja to lieto vienlaikus ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atkārtotas ambrisentāna devas neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A deva nav jāpielāgo.

#### Rifampicīns

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar rifampicīnu (organiskā anjonu transporta polipeptīda [OATP] inhibitora – spēcīga CYP3A un 2C19 induktora, kā arī P-gp un uridīn-difosfo-glikuronoziltransferāžu [UGT] induktora) pēc sākotnējo devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem īslaicīgi (aptuveni divas reizes) palielinājās ambrisentāna iedarbība. Taču 8. dienā rifampicīna lietošana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fosfodiesterāzes inhibitori

Ambrisentāna lietošana vienlaicīgi ar fosfodiesterāzes inhibitoru sildenafilu vai tadalafilu (abi ir CYP3A4 substrāti) veseliem brīvprātīgajiem būtiski neietekmēja fosfodiesterāzes inhibitora vai ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cita veida PAH mērķterapija

Ambrisentāna lietošanas efektivitāte un drošums, lietojot vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdiem un šķīstošās guaniātlciklāzes stimulatoriem), pacientiem ar PAH kontrolētos klīniskos pētījumos nav specifiski pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz zināmajiem datiem par biotransformāciju, specifiska šo zāļu mijiedarbība ar šķīstošās guaniātlciklāzes stimulatoriem vai prostanoīdiem nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr specifiski pētījumi par šo zāļu mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Klīniskā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem 10 mg ambrisentāna lietošana vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā būtiski neietekmēja kombinētā perorālās kontracepcijas līdzekļa komponentu etinilestradiola un noretindrona vienas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz šo farmakokinētikas pētījumu, netiek sagaidīts, ka ambrisentāns varētu būtiski ietekmēt estrogēnu vai progestagēnu saturošu kontracepcijas līdzekļu iedarbību.

Varfarīns

Ambrisentāns pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem neietekmēja varfarīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku un tā antikoagulanta aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varfarīnam arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ambrisentāna farmakokinētiku. Turklāt, lietojot pacientiem, ambrisentānam nebija vispārējas ietekmes uz varfarīna tipa antikoagulantu nedēļas devu, protrombīna laiku (PT) un starptautisko normalizēto attiecību (INR).

Ketokonazols

Ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) lietošana līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgu ambrisentāna iedarbības pastiprināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ambrisentāna ietekme uz ksenobiotiskām transportvielām

*In vitro* ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nepiemīt inhibējoša ietekme uz cilvēka transportvielām, to vidū P-glikoproteīnu (Pgp), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP - *breast cancer resistance protein*), vairāku zāļu rezistences proteīnu-2 (MRP2 - *multi-drug resistance related protein 2*), žults sāļu eksporta sūkni (BSEP - *bile salt export pump*), organisko anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3) un no nātrija atkarīgo tauroholāta kotransporta polipeptīdu (NTCP - *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentāns ir Pgp mediētas izplūdes substrāts.

*In vitro* pētījumos ar žurku hepatocītiem arī konstatēts, ka ambrisentāns neinducēja Pgp, BSEP vai MRP2 proteīnu ekspresiju.

Piesātināšanas stadijā ambrisentāna lietošana veseliem brīvprātīgajiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz Pgp substrāta digoksīna vienas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Sievietes reproduktīvajā vecumā

Ambrisentāna terapiju nedrīkst sākt sievietēm reproduktīvajā vecumā, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu.

##### Grūtniecība

Ambrisentāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks. Pieredzes ar cilvēkiem nav.

Sievietēm, kas saņem ambrisentānu, jāsniedz informācija par kaitējuma risku auglim un, ja iestājas grūtniecība, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ambrisentāns cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ambrisentāna izdalīšanās ar pienu dzīvniekiem nav pētīta. Tādēļ pacientēm, kas lieto ambrisentānu, ir aizliegts barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Vīriešu fertilitāte

Ar hronisku ERA, tai skaitā ambrisentāna, lietošanu ir saistīta sēklinieku kanāliņu atrofija dzīvnieku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kaut arī klīniskajā pētījumā netika iegūti skaidri pierādījumi par ambrisentāna ilgstošas iedarbības kaitīgu ietekmi uz spermatozooīdu skaitu, ilgstoša ambrisentāna lietošana bija saistīta ar spermatoģenēzes marķieru izmaiņām. Tika novērota inhibīna B koncentrācijas samazināšanās plazmā un FSH koncentrācijas palielināšanās plazmā. Ietekme uz vīriešu fertilitāti nav zināma, bet spermatoģenēzes pasliktināšanos nevar izslēgt. Hroniska ambrisentāna lietošana klīniskos pētījumos nebija saistīta ar testosterona līmeņa pārmaiņām plazmā.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ambrisentāns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju veikt uzdevumu, kas prasa spriešanas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un ambrisentāna iespējamās blakusparādības (piemēram, hipotensija, reibonis, astēnija, nogurums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pacientam jāzina, kā ambrisentāns varētu viņu ietekmēt.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Perifēra tūska (37%) un galvassāpes (28%) bija biežākās ambrisentāna lietošanas gadījumā novērotās blakusparādības. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos lielākā deva (10 mg) biežāk izraisīja šīs blakusparādības, un perifērā tūska parasti smagāka bija 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas ar ambrisentāna lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības ietvēra anēmiju (pazemināta hemoglobīna koncentrācija, pazemināts hematokrīta līmenis) un toksisku ietekmi uz aknām.

Hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās (10%) saistīta ar ERA, tai skaitā ambrisentāna lietošanu. Lielāko daļu līmeņa pazemināšanās gadījumu novēroja terapijas

pirmajās 4 nedēļās, un hemoglobīna līmenis pēc tam parasti stabilizējās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ambrisentānu, novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (2%), aknu bojājums un autoimūns hepatīts (ieskaitot pamatslimības paasinājumu) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Izmantotas šādas biežuma definīcijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). No devas atkarīgām blakusparādībām norādītais biežums attiecas uz lielāko ambrisentāna devu. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

| Orgānu sistēmu klase                                            | Biežums    | Nevēlamā(s) blakusparādība(s)                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                        | Ļoti bieži | Anēmija (pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis) <sup>1</sup>                                                         |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                      | Bieži      | Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, izsitumi, nieze)                                                                       |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       | Ļoti bieži | Galvassāpes (arī sinusa galvassāpes un migrēna) <sup>2</sup> , reibonis                                                                       |
| Acu bojājumi                                                    | Bieži      | Redzes miglošanās, redzes pasliktināšanās                                                                                                     |
| Ausu un labirinta bojājumi                                      | Bieži      | Troksnis ausīs <sup>3</sup>                                                                                                                   |
|                                                                 | Retāk      | Pēkšņs dzirdes zudums <sup>3</sup>                                                                                                            |
| Sirds funkcijas traucējumi                                      | Ļoti bieži | Sirdsklauves                                                                                                                                  |
|                                                                 | Bieži      | Sirds mazspēja <sup>4</sup>                                                                                                                   |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   | Ļoti bieži | Pietvīkums <sup>5</sup>                                                                                                                       |
|                                                                 | Bieži      | Hipotensija, ģībonis                                                                                                                          |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Ļoti bieži | Elpas trūkums <sup>6</sup> , augšējo elpceļu (piemēram, deguna, deguna blakusdobumu) gļotādas tūska <sup>7</sup> , nazofaringīts <sup>7</sup> |
|                                                                 | Bieži      | Deguna asiņošana, rinīts <sup>7</sup> , sinusīts <sup>7</sup>                                                                                 |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi                                | Ļoti bieži | Slikta dūša, caureja, vemšana <sup>5</sup>                                                                                                    |
|                                                                 | Bieži      | Sāpes vēderā, aizcietējums                                                                                                                    |
| Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi                       | Bieži      | Palielināta aknu transamināžu koncentrācija                                                                                                   |
|                                                                 | Retāk      | Aknu bojājums (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)                                                         |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                   | Bieži      | Izsitumi <sup>8</sup>                                                                                                                         |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā             | Ļoti bieži | Perifēra tūska, šķidruma aizture, sāpes/diskomforts krūškurvī <sup>5</sup> , nogurums                                                         |
|                                                                 | Bieži      | Astēnija                                                                                                                                      |

1 Skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību apraksts"

2 Galvassāpju sastopamība bija lielāka, lietojot 10 mg ambrisentāna.

3 Gadījumus novēroja tikai ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ambrisentānu kombinācijā ar tadalafilu.

4 Vairums ziņoto sirds mazspējas gadījumu bija saistīti ar šķidruma aizturi.

5 Biežumu novēroja ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ambrisentānu kombinācijā ar tadalafilu. Mazāka sastopamība tika novērota, lietojot ambrisentānu monoterapijā.

6 Neilgi pēc ambrisentāna terapijas sākšanas ziņots par neskaidras etioloģijas dispnojas pastiprināšanās gadījumiem.

7 Deguna aizlikuma sastopamība ārstēšanas laikā ar ambrisentānu bija atkarīga no devas.

8 Izsitumi ietver eksantematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus un niezošus izsitumus.



Atsevišķu blakusparādību aprakstsPazemināts hemoglobīna līmenis

Originālo zāļu pēcreģistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bijusi nepieciešama asins šūnu pārliešana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pazemināts hemoglobīna līmenis (anēmija) biežāk novērots, lietojot 10 mg ambrisentāna. 12 nedēļu placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos vidējā hemoglobīna koncentrācija pazeminājās ambrisentāna grupu pacientiem, un tas tika konstatēts jau 4. nedēļā (samazināšanās par 0,83 g/dl); vidējās pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa stabilizējās nākamo 8 nedēļu laikā. Ambrisentāna terapijas grupās kopumā 17 pacientiem (6,5%) hemoglobīna līmenis pazeminājās par  $\geq 15\%$  no sākotnējā stāvokļa un bija zem apakšējās normas robežas.

Pediatriskā populācija

Ambrisentāna drošumu pediatriskajiem pacientiem ar PAH no 8 līdz <18 gadu vecumam vērtēja 41 pacientam, kas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījumā tika ārstēti ar 2,5 mg<sup>1</sup> vai 5 mg (mazu devu grupa) ambrisentāna vienu reizi dienā vai 2,5 mg vai 5 mg ambrisentāna, ko titrēja līdz 5 mg, 7,5 mg vai 10 mg atbilstoši ķermeņa masai (lielu devu grupa) monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm pret PAH. Drošumu turpina vērtēt šobrīd vēl notiekošā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā ar 38 no 41 pētāmas personas. Novērotās nevēlamās reakcijas, kuras atzina par saistītām ar ambrisentānu, atbilda tām, kuras bija novērotas kontrolētos pētījumos ar pieaugušajiem, un visbiežākās no tām bija galvassāpes (15%, 6/41 pētāmas personas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījuma laikā un 8%, 3/38 pētāmām personām ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā), kā arī deguna aizlikums (8%, 3/41 pētāmas personas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījuma laikā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Nav pieredzes par ambrisentāna lietošanu PAH slimniekiem dienas devās, kas lielākas par 10 mg. Veseliem brīvprātīgajiem atsevišķas 50 un 100 mg devas (kas 5 līdz 10 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu), bija saistītas ar galvassāpēm, pietvīkumu, reiboni, sliktu dūšu un aizliktu degunu.

Darbības mehānisma dēļ ambrisentāna pārdozēšana potenciāli var izraisīt hipotensiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešams aktīvs kardiovaskulārs atbalsts. Specifisks antidots nav pieejams.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS****5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: antihipertensīvi līdzekļi, citi antihipertensīvi līdzekļi, ATĶ kods: C02KX02

<sup>1</sup> Devām, kurām nepieciešams 2,5 stiprums, ir jālieto citas tirdzniecībā pieejamas zāles.

Darbības mehānisms

Ambrisentāns ir perorāli aktīvs propionskābes grupas, pret endotelīna A (ET<sub>A</sub>) receptoru selektīvs ERA. Endotelīnam ir nozīmīga loma PAH patofizioloģijā.

Ambrisentāns ir spēcīgs (K<sub>i</sub> 0,016 nM) un ļoti selektīvs ET<sub>A</sub> antagonists (aptuveni 4000 reižu selektīvāks pret ET<sub>A</sub> nekā pret ET<sub>B</sub>).

Ambrisentāns bloķē ET<sub>A</sub> receptora apakštipu, kas atrodas galvenokārt uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām un sirds miocītiem. Tas novērš endotēlija mediētu otrās signālsistēmas aktivizāciju, kā rezultātā notiek asinsvadu sašaurināšanās un gludās muskulatūras šūnu proliferācija.

Paredzams, ka ambrisentāna selektivitāte vairāk pret ET<sub>A</sub> nekā ET<sub>B</sub> receptoru saglabās ET<sub>B</sub> receptora mediētu vazodilatatoru slāpekļa oksīda un prostaciklīna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti divi randomizēti, dubultmaskēti, daudzcentru, placebo kontrolēti 3. fāzes pivotāli pētījumi. Pirmajā pētījumā bija iekļauts 201 pacients, un tajā tika salīdzināti 5 mg un 10 mg ambrisentāna ar placebo. Otrajā pētījumā bija iekļauti 192 pacienti, un tajā tika salīdzināti 2,5 mg un 5 mg ambrisentāna ar placebo. Abos pētījumos ambrisentāns tika pievienots pacientu balstterapijai/pamata zālēm, kurā varēja ietilpt digoksīna, antikoagulantu, diurētisko līdzekļu, skābekļa un vazodilatatoru (kalcijs kanālu blokatori, AKE inhibitoru) kombinācija. Iesaistītajiem pacientiem bija IPAHA vai ar saistaudu slimību saistīta PAH (PAH-SS). Vairumam pacientu bija PVO II (38,4%) vai III (55,0%) funkcionālajai klasei atbilstoši simptomi. Pacienti ar esošu aknu slimību (cirozi vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aminotransferāžu līmeni) un pacienti, kas lietoja citu mērķētu terapiju PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdus), tika izslēgti. Hemodinamiskos raksturlielumus šajos pētījumos nevērtēja.

Trešās fāzes pētījumiem definētais primārais mērķkritērijs bija slodzes izturības uzlabošanās, ko vērtēja pēc 6 minūtes noietā attāluma (6MWD) izmaiņām 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo. Abos pētījumos, veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, konstatēja nozīmīgu 6MWD uzlabošanos katrai ambrisentāna devai.

Placebo pielāgota vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pirmajā un otrajā pētījumos bija attiecīgi 30,6 m (95% TI: 2,9 - 58,3; p=0,008) un 59,4 m (95% TI: 29,6 - 89,3; p<0,001) 5 mg grupai. Placebo pielāgotā vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā 10 mg grupas pacientiem pirmajā pētījumā bija 51,4 m (95% TI: 26,6 - 76,2; p<0,001).

Tika veikta iepriekš noteikta kombinēta 3. fāzes pētījumu analīze. Placebo pielāgotā 6MWD vidējā uzlabošanās bija 44,6 m (95% TI: 24,3 - 64,9; p<0,001) 5 mg devai un 52,5 m (95% TI: 28,8 - 76,2; p<0,001) 10 mg devai.

Otrajā pētījumā ambrisentāns (kombinētas devas grupā) nozīmīgi aizkavēja laiku līdz PAH klīniskam pasliktinājumam, salīdzinot ar placebo (p<0,001), riska attiecība liecināja par 80% lielu samazinājumu (95% TI: 47% - 92%). Vērtētie raksturlielumi bija šādi: nāve, plaušu transplantācija, hospitalizācija PAH dēļ, priekšskambaru septostomija, citu PAH terapijas līdzekļu pievienošana un agrīnas izstāšanās kritēriji. Kombinētas devas grupai novēroja statistiski nozīmīgu SF-36 veselības anketas fiziskās funkcionēšanas skalas vērtējuma palielināšanos (3,41 ± 6,96), salīdzinot ar placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005). Ārstēšana ar ambrisentānu radīja statistiski nozīmīgu Borga dispnojas indeksa (BDI) uzlabošanos 12.

nedēļā (placebo pielāgots BDI -1,1 (95% TI: -1,8 līdz -0,4;  $p=0,019$ ; kombinētas devas grupa)).

#### Ilgtermiņa dati

Pirmajā un otrajā pētījumā iesaistītie pacienti bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā ( $n=383$ ). Vidējā kombinētā iedarbība bija aptuveni  $145 \pm 80$  nedēļas, un maksimālā iedarbība bija aptuveni 295 nedēļas. Galvenie primārie šī pētījuma mērķa kritēriji bija ar ilgstošu ambrisentāna iedarbību saistīto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe, tai skaitā seruma LFT. Ar lietošanas drošumu saistītas atrades, kas novērotas ilgstošas ambrisentāna terapijas laikā šajā pētījumā, kopumā atbilda tām, kas novērotas 12 nedēļu ilgajos placebo kontrolētajos pētījumos.

Novērotā izdzīvotība pacientiem, kuri saņēma ambrisentānu (kombinētās ambrisentāna devas grupa), pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 93%, 85% un 79%.

Atklātā pētījumā (aknu darbības drošuma pētījums) ambrisentāns tika pētīts 36 pacientiem, lai novērtētu palielinātas seruma aminotransferāžu koncentrācijas sastopamību pacientiem, kas iepriekš pārtraukuši citu ERA terapiju aminotransferāžu noviržu dēļ. Vidēji 53 nedēļas ilga ārstēšanas perioda laikā ar ambrisentānu nevienam no iesaistītajiem pacientiem nebija apstiprināts ALAT līmenis serumā  $> 3 \times \text{ANR}$ , kā dēļ pilnībā būtu jāpārtrauc terapija. Piecdesmit procentiem pacientu šai laikā deva tika palielināta no 5 mg līdz 10 mg.

Seruma transamināžu novirzes  $> 3 \times \text{ANR}$  kumulatīvā sastopamība visos 2. un 3. fāzes pētījumos (arī atbilstošos atklātos pagarinājumos) bija 17 no 483 pacientiem vidēji 79,5 nedēļu ilgas iedarbības laikā. Tas ir 2,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem ambrisentāna iedarbības. Atklātā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā seruma aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās  $> 3 \times \text{NAR}$  divu gadu risks ar ambrisentānu ārstētiem pacientiem bija 3,9%.

#### Cita klīniska informācija

Otrās fāzes pētījumā pēc 12 nedēļām pacientiem ar PAH novēroja hemodinamisko raksturlielumu uzlabošanos ( $n=29$ ). Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, palielinājās vidējais kardiālais indekss, samazinājās vidējais spiediens pulmonālajā artērijā un vidējā plaušu asinsvadu pretestība.

Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos. Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kas ilga 12 nedēļas, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens pētījuma beigās vidēji pazeminājās par attiecīgi 3 mmHg un 4,2 mmHg, salīdzinot ar sākumstāvokli. Vidējais sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminājums ilgtermiņa atklātā pagarinājuma pētījumā saglabājās četrus ambrisentāna terapijas gadus.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna vai sildenafilu farmakokinētiku, un kombinācijas panesamība bija laba. Pacientu skaits, kas vienlaikus saņēma ambrisentānu un sildenafilu pagarinājuma pētījumā un aknu darbības drošuma pētījumā, bija attiecīgi 22 (5,7%) un 17 pacienti (47%). Attiecībā uz šiem pacientiem nekonstatēja nekādus ar zāļu drošumu saistītus papildu aspektus.

#### Klīniskā efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tadalafilu

Veikts daudzcentru, dubultmaskēts, ar aktīvu vielu salīdzinošs, gadījumus vērtējošs 3. fāzes galarezultātu pētījums, lai sākotnējas ambrisentāna un tadalafila kombinācijas efektivitāti salīdzinātu ar ambrisentāna vai tadalafila monoterapijas efektivitāti 500 iepriekš neārstētiem pacientiem ar PAH, kas bija randomizēti attiecībā 2:1:1. Neviens patients nesaņēma tikai

placebo. Primārā analīze bija kombinētās terapijas grupu salīdzinājums ar apvienotiem monoterapijas grupu datiem. Kombinētās terapijas grupu papildus salīdzināja arī ar katru no monoterapijas grupām. Pamatojoties uz pētnieka kritērijiem, netika iekļauti pacienti ar izteiktu anēmiju, šķidruma aizturi vai retām tīklenes slimībām. Netika iekļauti arī pacienti, kuriem sākotnēji konstatētā ALAT un AsAT vērtība  $> 2x$  pārsniedza ANR.

Sākotnēji 96% pacientu iepriekš nebija saņēmuši nekādu specifisku terapiju PAH ārstēšanai, un laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz iekļaušanai pētījumā bija 22 dienas. Sākotnēji pacienti lietoja ambrisentānu 5 mg devā un tadalafilu 20 mg devā, bet 4. nedēļā tadalafilu devu palielināja līdz 40 mg un 8. nedēļā ambrisentāna devu palielināja līdz 10 mg, ja vien nebija ar panesību saistītu problēmu. Dubultmaskētas kombinētās terapijas ilguma mediāna bija vairāk nekā 1,5 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam klīniskās neveiksmes gadījumam, ko definēja kā:

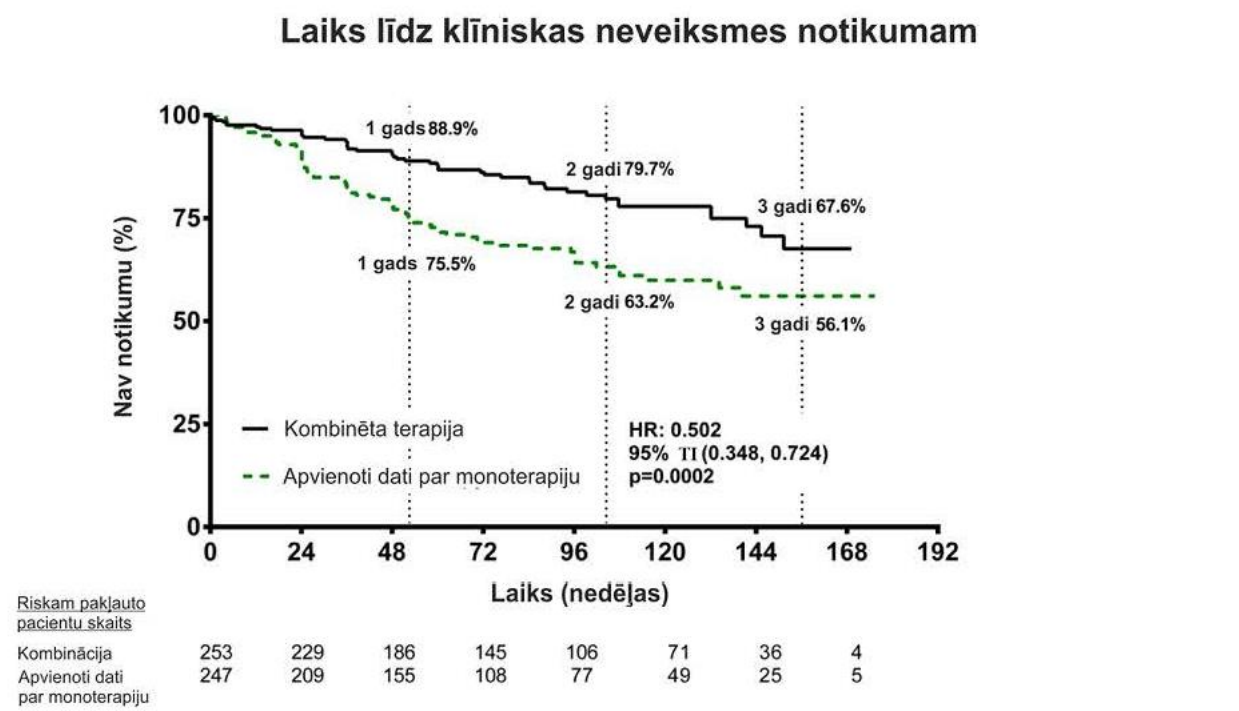
- nāves iestāšanos vai
- hospitalizāciju PAH paasinājuma dēļ,
- slimības progresēšanu;
- neapmierinošu klīnisko atbildes reakciju ilgtermiņā.

Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (SN 15; diapazons 18–75 gadi). Pacienti pētījuma sākumā atbilda II (31%) vai III (69%) PVO FC. Biežākā etioloģija pētījuma populācijā bija idiopātiska vai pārmantojama PAH (56%), kam sekoja saistaudu bojājumu izraisīta PAH (37%), ar zālēm un toksīniem saistīta PAH (3%), koriģēta vienkārša iedzimta sirds slimība (2%) un HIV (2%). Pacientiem ar II vai III PVO FC vidējā 6MWD vērtība pētījuma sākumā bija 353 metri.

#### Galarezultāta mērķa kritēriji

Ārstēšanā izmantojot kombinēto terapiju, risks attiecībā uz kombinēto klīniskās neveiksmes mērķa kritēriju līdz pēdējai novērtējuma vizītei samazinājās par 50% (riskā attiecība [*hazard ratio*, HR] 0,502; 95% TI: no 0,348 līdz 0,724;  $p=0,0002$ ), salīdzinot ar apvienoto monoterapijas grupu [1. attēls un 1. tabula]. Ārstēšanas efektu noteica par 63% mazāks hospitalizācijas gadījumu skaits kombinētās terapijas grupā, un šis efekts bija agrīns un noturīgs. Kombinētās terapijas efektivitāte, vērtējot primāro mērķa kritēriju, saglabājās arī tad, ja to salīdzināja ar katru no monoterapijas grupām, kā arī dažādās pacientu apakšgrupās atkarībā no vecuma, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona un etioloģijas (iPAH /hPAH un PAH-CTD). Ietekme bija nozīmīga gan FC II, gan FC III pacientiem.

1. attēls



1.tabula

|                                                                                              | Ambrisentāns<br>+ Tadalafil<br>(N=253) | Monoterapija,<br>apvienoti dati<br>(N=247) | Ambrisentāna<br>monoterapija<br>(N=126) | Tadalafila<br>monoterapija<br>(N=121) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| Laiks līdz pirmajam klīniskas neveiksmes notikumam<br>(apstiprināts ( <i>Adjudicated</i> ))  |                                        |                                            |                                         |                                       |
| Klīniska neveiksme, skaits (%)                                                               | 46 (18%)                               | 77 (31%)                                   | 43 (34)                                 | 34 (28)                               |
| Riska attiecība (95% TI)                                                                     |                                        | 0,502<br>(0,348; 0,724)                    | 0,477<br>(0,314; 0,723)                 | 0,528<br>(0,338; 0,827)               |
| P vērtība, <i>Log-rank</i> tests                                                             |                                        | 0,0002                                     | 0,0004                                  | 0,0045                                |
| Komponents kā pirmais klīniskas neveiksmes notikums<br>(apstiprināts ( <i>adjudicated</i> )) |                                        |                                            |                                         |                                       |
| Nāve (jebkāds cēlonis)                                                                       | 9 (4%)                                 | 8 (3%)                                     | 2 (2)                                   | 6 (5)                                 |
| Hospitalizācija PAH<br>paasinājuma dēļ                                                       | 10 (4%)                                | 30 (12%)                                   | 18 (14)                                 | 12 (10)                               |
| Slimības progresēšana                                                                        | 10 (4%)                                | 16 (6%)                                    | 12 (10)                                 | 4 (3)                                 |
| Neapmierinoša klīniskā<br>atbildes reakcija ilgtermiņā                                       | 17 (7%)                                | 23 (9%)                                    | 11 (9)                                  | 12 (10)                               |

| <b>Laiks līdz pirmajai hospitalizācijai PAH paasinājuma dēļ (apstiprināts (<i>adjudicated</i>))</b> |         |          |          |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|----------|
| Pirmā hospitalizācija, skaits (%)                                                                   | 19 (8%) | 44 (18%) | 27 (21%) | 17 (14%) |
| Riska attiecība (95% TI)                                                                            |         | 0,372    | 0,323    | 0,442    |
| P vērtība, <i>Log-rank</i> tests                                                                    |         | 0,0002   | <0,0001  | 0,0124   |

*Sekundārie mērķa kritēriji*

Tika vērtēti sekundārie mērķa kritēriji:

2.tabula

| Sekundārie mērķa kritēriji (izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai)        | <b>Ambrisentāns + Tadalafils</b> | <b>Monoterapija, apvienoti dati</b> | Starpība un ticamības intervāls            | p vērtība |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|
| NT-proBNP (%) samazinājums)                                                      | -67,2                            | -50,4                               | % starpība - 33,8; 95% TI: -44,8, -20,7    | p<0,0001  |
| Pētāmās personas, kam 24. nedēļā bija apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (%) | 39                               | 29                                  | Izredžu attiecība 1,56; 95% TI: 1,05, 2,32 | p=0,026   |
| 6MWD (metri, izmaiņu mediāna)                                                    | 49,0                             | 23,8                                | 22,75m; 95% TI: 12,00, 33,50               | p<0,0001  |

Idiopātiska pulmonāla fibroze

Tika veikts pētījums, kurā piedalījās 492 pacienti (ambrisentāna grupā N=329, placebo grupā N=163) ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF), 11% šo pacientu bija sekundāra pulmonāla hipertensija (3. grupa pēc PVO klasifikācijas) (ARTEMIS-IPF pētījums). Bet šo pētījumu pārtrauca priekšlaikus, kad noskaidrojās, kas nav iespējams sasniegt primāro efektivitātes mērķa kritēriju. Ambrisentāna grupā novēroja deviņpadsmit (27%) IPF progresēšanas (tai skaitā hospitalizācijas gadījumus elpošanas traucējumu dēļ) vai nāves gadījumus, salīdzinot ar 28 gadījumiem (17%) placebo grupā. Tādēļ ambrisentāns ir kontrindicēts IPF slimniekiem ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Reizi dienā 24 nedēļas lietota ambrisentāna drošumu un panesamību vērtēja nemaskētā, nekontrolētā pētījumā 41 pediatriskajam pacientam ar PAH vecumā no 8 līdz <18 gadiem

(mediāna: 13 gadi). PAH etioloģija bija idiopātiska (n=26; 63%), persistējoša iedzimta PAH, kas bija saglabājusies neskatoties uz ķirurģisku korekciju (n=11; 27%), sekundāra saistaudu slimība (n=1; 2%) vai pārmantota (n=3; 7,3%). 9 no 11 pacientiem ar iedzimtu sirdskaiti bija kambaru starpsienas defekti, 2 bija priekškambaru starpsienas defekti un 1 bija atvērts arteriālais vads. Pacientu stāvoklis pētījuma terapijas sākumā atbilda II funkcionālajai klasei (n=32; 78%) vai III funkcionālajai klasei (n=9; 22%) pēc PVO klasifikācijas. Iestājoties pētījumā, pacienti tika ārstēti ar zālēm pret PAH (visbiežāk FDE5 inhibitoriem monoterapijā [n=18; 44%], FDE5 inhibitoriem kombinācijā ar prostanoīdu [n=8; 20%]) vai prostanoīdu monoterapijā [n=1; 2%], un viņi turpināja lietot savas zāles pret PAH arī pētījuma laikā. Pacienti tika iedalīti divās devu grupās: 2,5 mg vai 5 mg ambrisentāna (maza deva, n=21) vienu reizi dienā un 2,5 mg vai 5 mg, ko titrēja līdz 5 mg, 7,5 mg vai 10 mg, atkarībā no ķermeņa masas (liela deva, n=20). Kopumā pēc 2 nedēļām deva tika titrēta 20 pacientiem abās grupās, balstoties uz klīnisko atbildes reakciju un panesamību; 37 pacienti pabeidza pētījumu; 4 pacienti no pētījuma izstājās.

Ambrisentāna devas ietekme uz galveno efektivitātes raksturlielumu - slodzes izturību (6MWD) - netika novērota. Pacientiem mazu un lielu devu grupās, kuriem 6MWD bija noteikts pētījuma sākumā un 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, tas 24. nedēļā vidēji bija izmainījies attiecīgi par +55,14m (95% TI: 4,32 līdz 105,95) 18 pacientiem un +26,25m (95% TI: -4,59 līdz 57,09) 18 pacientiem. 6MWD vidējās pārmaiņas 24. nedēļā 36 pacientiem (apvienotas abas devas) bija +40,69 m (95% TI: 12,08 līdz 69,31). Šie rezultāti saskaņā ar pieaugušajiem novērotajiem rezultātiem. 24. nedēļā 95% un 100% pacientu attiecīgi mazo un lielo devu grupā slimības gaita saglabājās stabila (funkcionālā klase bez izmaiņām vai uzlabota). Kaplana-Meijera novērtējums dzīvildzei bez PAH pastiprināšanās (nāve [jebkāda cēloņa], plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pastiprināšanās rezultātā vai ar PAH saistītas stāvokļa pasliktināšanās dēļ) pēc 24 nedēļām bija 86% un 85% attiecīgi mazu un lielu devu grupā.

Hemodinamika tika mērīta 5 pacientiem (mazu devu grupā). Vidējais sirds indeksa pieaugums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, bija +0,94 l/min/m<sup>2</sup>, vidējais spiediens plaušu artērijās samazinājās vidēji par -2,2 mmHg, un plaušu asinsvadu pretestība samazinājās vidēji par -277 dyn s/cm<sup>5</sup> (-3,46 mmHg/l/min).

Pediatriskajiem pacientiem ar PAH, kuri saņēma ambrisentānu 24 nedēļas, NT-pro-BNP ģeometriskais vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija 31% mazo devu grupā (2,5 mg un 5 mg) un 28% lielo devu grupā (5 mg, 7,5 mg un 10 mg).

#### *Ilgtermiņa pētījums*

Ilgtermiņa dati tika iegūti par 38 no 41 pacienta, kuri tika ārstēti ar ambrisentānu 24 nedēļas ilgā randomizētā pētījumā. Ambrisentāna terapija ilga vidēji  $3,4 \pm 1,8$  gadus (līdz 6,4 gadiem), un 63% pacientu tika ārstēti vismaz 3 gadus, bet 42% - vismaz 4 gadus. Pacienti drīkstēja saņemt papildus zāles PAH ārstēšanai, kas bija nepieciešamas nemaskētajā pagarinājumā. Lielākajai daļai pacientu tika diagnosticēta idiopātiska vai pārmantota PAH (68%). Kopumā 46% pacientu saglabājās II funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas. Dzīvildze saskaņā ar Kaplana-Meijera vērtējumu bija 94,42% un 90,64% attiecīgi 3 un 4 gadus pēc terapijas sākšanas. Tajos pašos laika punktos attiecīgi 77,09% un 73,24% pacientu stāvoklis PAH dēļ nebija pasliktinājies, kur pasliktināšanās tika definēta kā nāve (jebkāda cēloņa dēļ), uzņemšana rindā uz plaušu transplantāciju vai priekškambaru septostomija, vai PAH pastiprināšanās, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, ambrisentāna devas maiņa, PAH mērķterapijas līdzekļa pievienošana terapijai vai jau lietotā līdzekļa devas maiņa, funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas palielināšanās; 6MWD vērtējuma samazināšanās vai pazīmes/simptomi, kas liecina par labās puses sirds mazspēju.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Cilvēkiem ambrisentāns uzsūcas strauji. Pēc perorālas lietošanas ambrisentāna maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{\max}$ ) parasti tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundas pēc devas lietošanas gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas.  $C_{\max}$  un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) terapeitisko devu diapazonā palielinās proporcionāli devai. Līdzsvara stāvoklis parasti tiek sasniegts pēc 4 dienu atkārtotas lietošanas.

Uztura ietekmes pētījums, lietojot ambrisentānu veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā un kopā ar augsta tauku satura maltīti, liecināja, ka  $C_{\max}$  samazinās par 12%, bet AUC nemainās. Šī maksimālās koncentrācijas samazināšanās nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

### Izkliede

Ambrisentāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. *In vitro* ambrisentāna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām bija vidēji 98,8% un neatkarīgs no koncentrācijas 0,2 – 20 mikrogrami/ml robežās. Ambrisentāns primāri saistās ar albumīnu (96,5%) un mazākā mērā ar alfa1 skābo glikoproteīnu.

Ambrisentāna izkliede sarkanajās asinīs šūnās ir neliela, vidējā attiecība starp asinīm un plazmu attiecīgi vīriešiem un sievietēm ir 0,57 un 0,61.

### Biotransformācija

Ambrisentāns ir ne-sulfonamīda (propionskābes) ERA.

Ambrisentāna glikuronizāciju veic vairāki UGT izoenzīmi (UGT1A9S, UGT2B7S un UGT1A3S), veidojot ambrisentāna glikuronīdu (13%). Ambrisentāns tiek pakļauts arī oksidatīvam metabolismam, ko veic, galvenokārt, CYP3A4 un mazākā mērā CYP3A5 un CYP2C19, veidojot 4-hidroksimetilambrisentānu (21%), kas tiek tālāk glikuronizēts par 4-hidroksimetilambrisentāna glikuronīdu (5%). 4-hidroksimetilambrisentāna saistīšanās afinitāte ar cilvēka endotēlija receptori ir 65 reizes mazāka nekā ambrisentānam. Tādēļ nav paredzams, ka plazmā konstatētajā koncentrācijā (aptuveni 4%, salīdzinot ar ambrisentāna pamatsavienojumu) 4-hidroksimetilambrisentāns veicinātu ambrisentāna farmakoloģisko aktivitāti.

*In vitro* dati liecina, ka ambrisentāns 300  $\mu$ M koncentrācijā mazāk nekā par 50% inhibēja UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (līdz 30%) vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (līdz 25%). *In vitro* ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav inhibējošas iedarbības uz cilvēka transportvielām, to vidū Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un NTCP. Ambrisentāns arī neinducē MRP2, Pgp vai BSEP proteīnu ekspresiju žurku hepatocītos. Vērtējot kopā, *in vitro* dati liecina, ka ambrisentāns klīniski nozīmīgā koncentrācijā ( $C_{\max}$  plazmā līdz 3,2  $\mu$ M) nevarētu ietekmēt UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, vai transportu ar BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 vai NTCP starpniecību.

20 veseliem brīvprātīgajiem tika vērtēta ambrisentāna (10 mg reizi dienā) līdzsvara koncentrācijas ietekme uz vienreizējas varfarīna devas (25 mg) farmakokinētiku un farmakodinamiku, nosakot pēc PT un INR. Ambrisentānam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku. Līdzīgi lietošana vienlaikus ar varfarīnu neietekmēja arī ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sildenafil (20 mg trīs reizes dienā) 7 dienu devas lietošanas ietekmi uz ambrisentāna vienreizējas devas farmakokinētiku un ambrisentāna (10 mg reizi dienā) 7 dienu devas ietekmi uz vienreizējas sildenafil devas farmakokinētiku pētīja 19 veseliem brīvprātīgajiem.



Izņemot sildenafilu  $C_{\max}$  palielināšanos par 13% pēc lietošanas vienlaikus ar ambrisentānu, citas sildenafilu, N-dezmetilsildenafilu un ambrisentāna farmakokinētisko raksturlielumu pārmaiņas nenovēroja. Nelielo sildenafilu  $C_{\max}$  koncentrācijas palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme, ko rada ambrisentāna lietošana līdzsvara apstākļos (10 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas tadalafile devas farmakokinētiku, un ietekme, ko rada tadalafile lietošana līdzsvara apstākļos (40 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas ambrisentāna devas farmakokinētiku, tika pētīta 23 veselīem brīvprātīgajiem. Ambrisentāns neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tadalafile farmakokinētiku. Līdzīgi arī tadalafile vienlaicīga lietošana neietekmēja ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ketokonazola devu (400 mg reizi dienā) lietošanas ietekmi uz vienreizējas ambrisentāna 10 mg devas farmakokinētiku pētīja 16 veselīem brīvprātīgajiem. Ambrisentāna ietekme, nosakot pēc  $AUC_{(0-\infty)}$  un  $C_{\max}$ , palielinājās attiecīgi par 35% un 20%. Šī iedarbības atšķirība nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot vienlaicīgi ar ketokonazolu.

Atkārtotu ciklosporīna A devu (100–150 mg divas reizes dienā) ietekme uz ambrisentāna (5 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos, kā arī atkārtotu ambrisentāna devu (5 mg vienu reizi dienā) ietekme uz ciklosporīna A (100–150 mg divas reizes dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos tika pētīta veselīem brīvprātīgajiem. Atkārtotu ciklosporīna A devu klātbūtnē ambrisentāna  $C_{\max}$  un  $AUC_{(0-\tau)}$  palielinājās (attiecīgi par 48% un 121%). Ņemot vērā šīs izmaiņas, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, ja tas tiek lietots vienlaikus ar ciklosporīnu A (skatīt 4.2. apakšpunktu). Taču atkārtotas ambrisentāna devas klīniski nozīmīgā veidā neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A devas pielāgošana nav nepieciešama.

Akūtas un atkārtotas rifampicīna lietošanas (pa 600 mg vienreiz dienā) ietekmi uz ambrisentāna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos (lietojot pa 10 mg vienreiz dienā) pētīja veselīem brīvprātīgajiem. Pēc sākotnējo rifampicīna devu lietošanas novēroja īslaicīgu ambrisentāna  $AUC_{(0-\tau)}$  palielināšanos (121% un 116% attiecīgi pēc pirmās un otrās rifampicīna devas), iespējams, rifampicīna mediētas OATP inhibīcijas dēļ. Tomēr pēc vairāku rifampicīnu devu lietošanas klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību 8. dienā nenovēroja. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kas lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ambrisentāna devu (10 mg) lietošanas ietekme uz vienreizējas digoksīna devas farmakokinētiku tika pētīta 15 veselīem brīvprātīgajiem. Vairākas ambrisentāna devas izraisīja nelielu digoksīna  $AUC_{0-\text{pēdējā}}$  un minimālās koncentrācijas palielināšanos, un digoksīna  $C_{\max}$  koncentrācijas palielināšanos par 29%. Digoksīna iedarbības pastiprināšanās, ko novēroja, lietojot vairākas ambrisentāna devas, netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un digoksīna devas pielāgošana nebija nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ambrisentāna (10 mg vienu reizi dienā) devas 12 dienu ietekme uz perorālā kontracepcijas līdzekļa devas, kurā ietilpst etinilestradiols (35 µg) un noretindrons (1 mg), farmakokinētiskā tika pētīta veselām brīvprātīgajām.  $C_{\max}$  un  $AUC_{(0-\infty)}$  bija nedaudz samazināti etinilestradiolam (attiecīgi 8% un 4%) un nedaudz palielināti noretindronam (attiecīgi 13% un 14%). Šīs etinilestradiola un noretindrona koncentrāciju izmaiņas bija nelielas, un nav ticams, ka tās varētu būt klīniski nozīmīgas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Eliminācija

Ambrisentāns un tā metabolīti tiek izvadīti, galvenokārt, ar žulti pēc metabolizēšanās aknās un/vai ārpus tām. Aptuveni 22% lietotās devas tiek konstatēti urīnā pēc perorālas lietošanas,

3,3% ir neizmainīts ambrisentāns. Plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkiem ir robežās no 13,6 līdz 16,5 stundām.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pieaugušo populācija (dzimums, vecums)*

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar PAH, dzimums vai vecums ambrisentāna farmakokinētiku būtiski neietekmēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Ir pieejami ierobežoti farmakokinētikas dati par pediātrisko populāciju. Farmakokinētika tika pētīta vienā klīniskā pētījumā pediātriskajiem pacientiem vecumā no 8 līdz <18 gadiem.

Ambrisentāna farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas 8 līdz <18 gadus veciem pacientiem ar PAH kopumā atbilda farmakokinētikai pieaugušajiem, ņemot vērā ķermeņa masu. Modelēta iedarbība pediātriskajiem pacientiem līdzsvara koncentrācijā (AUC<sub>ss</sub>), lietojot mazas un lielas devas, visās 18 ķermeņa masas grupās atbilda pieaugušo vēsturiskas iedarbības 5. un 95. procentīlei, lietojot attiecīgi mazu devu (5 mg) un lielu (10 mg) devu.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ambrisentāns netiek pakļauts nozīmīgam metabolismam nierēs vai nieru klīrensam (izvadīšanai caur nierēm). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir statistiski nozīmīga kovariante, kas ietekmē ambrisentāna perorālo klīrensu. Perorālā klīrensa samazināšanās apjoms pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem ir vidējs (20 - 40%), un tādēļ tam nav klīniskas nozīmes. Tomēr, attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Ambrisentāna metabolisma galvenie ceļi ir glikuronizācija un oksidācija ar sekojošu elimināciju ar žulti, un tādēļ paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu palielināt ambrisentāna iedarbību (C<sub>max</sub> un AUC). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka perorālais klīrenss samazinās kā bilirubīna līmeņa palielināšanās funkcija. Tomēr bilirubīna ietekmes apjoms ir mērens (salīdzinot ar parasto pacientu, kam bilirubīna līmenis ir 0,6 mg/dl, pacientam ar paaugstinātu bilirubīna līmeni 4,5 mg/dl būtu par aptuveni 30% mazāks ambrisentāna perorālais klīrenss). Ambrisentāna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (ar cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tādēļ ambrisentāna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu transamināžu līmeni (>3xANR) nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Grupas primārās farmakoloģiskās ietekmes dēļ liela vienreizēja ambrisentāna deva (t.i., pārdozēšana) var pazemināt arteriālo asinsspiedienu un izraisīt hipotensiju un ar vazodilatāciju saistītus simptomus.

Nav pierādīts, ka ambrisentāns būtu žultsskābju transporta inhibitors vai radītu pārliecinošu toksisku ietekmi uz aknām.

Grauzējiem novērots deguna dobuma epitēlija iekaisums un pārmaiņas pēc ilgstošas lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas ir zemāka par cilvēkiem sasniegto terapeitisko līmeni. Suņiem novēroja nelielas iekaisuma reakcijas pēc ilgstošas ambrisentāna lielu devu lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas vairāk nekā 20 reizes pārsniedz pacientiem novēroto.

Ar ambrisentānu ārstēto žurku deguna dobumos pie ekspozīcijas, kas 3 reizes pārsniedz klīnisko AUC, novērota deguna kaula etmoidālo gliemežnīcu hiperplāzija. Ar ambrisentānu ārstētām pelēm vai suņiem deguna kaula hiperplāzija nav novērota. Balstoties uz pieredzi, kas iegūta ar citiem savienojumiem, žurkām deguna gliemežnīcu kaula hiperplāzija tiek uzskatīta par reakciju pret deguna iekaisumu.

Pārbaudot augstās koncentrācijās zīdītāju šūnās *in vitro*, ambrisentāns bija klastogēnisks. Ar baktērijām vai divos *in vivo* veiktos pētījumos ar grauzējiem, nekonstatēja mutagēniskas vai genotoksiskas ambrisentāna ietekmes pierādījumus.

Divus gadus ilgos perorālos pētījumos ar žurkām un pelēm nebija nekādu kancerogēnas iedarbības pierādījumu. Tikai lietojot lielāko devu, žurku tēviņiem nedaudz biežāk bija krūts dziedzeru fibroadenoma – labdabīgs audzējs. Ambrisentāna sistēmiskā iedarbība (balstoties uz līdzsvara stāvokļa AUC) žurku tēviņiem, lietojot šo devu, bija 6 reizes lielāka nekā sistēmiskā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot klīnisko devu 10 mg dienā.

Perorālu atkārtotu devu toksicitātes un auglības pētījumos žurku un peļu tēviņiem bez drošuma robežas novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju, kas dažkārt bija saistīta ar aspermiju. Vērtētajos zāļu nelietošanas periodos sēklinieku pārmaiņas pilnībā neizzuda. Tomēr līdz 39 nedēļas ilgos pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas, kas 35 reizes pārsniedz cilvēkam novēroto, nosakot pēc AUC, sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja. Žurku tēviņiem ambrisentāns nevienā no pārbaudītajām devām (līdz 300 mg/ kg dienā) neietekmēja spermatozoīdu kustīgumu. Tika novērots neliels (<10%) morfoloģiski normālo spermatozoīdu īpatsvara samazinājums, ievadot devu 300 mg/kg dienā, bet tas netika novērots pie devas 100 mg/kg dienā (klīniskā iedarbība >9 reizes pārsniedz iedarbību, ko izraisa deva 10 mg/kg/dienā). Ambrisentāna ietekme uz vīriešu auglību nav zināma.

Pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks žurkām un trušiem. Lietojot jebkuru pārbaudīto devu, konstatētas apakšžokļa, mēles un/vai aukslēju anomālijas. Turklāt pētījumā ar žurkām biežāk konstatēti kambaru starpsienas defekti, ķermeņa asinsvadu defekti, vairogdziedzeru un aizkrūts dziedzeru patoloģijas, pamatnes sfenoīdā kaula pārkaulošanās un nabas artērija, kas atrodas urīnpūšļa kreisajā, bet ne labajā pusē. Teratogenitāte ir iespējama ERA grupas ietekme.

Ambrisentāna lietošana žurku mātītēm no vēlīna grūsnības laika līdz laktācijas periodam ar 3 reizes lielāku AUC nekā rada maksimālā cilvēkam ieteicamā deva izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātītes uzvedību, samazinātu mazuļu dzīvildzi un pēcnācēju vairošanās spējas pavājināšanos (ar maziem sēkliniekiem autopsijā).

Lietojot ambrisentānu perorāli vienu reizi dienā postnatālajā periodā no 7. līdz 26., 36. vai 62. dienai jaunām žurkām, samazinājās smadzeņu masa (no -3% līdz -8%) bez morfoloģiskām vai neiroloģiskām uzvedības izmaiņām, pēc tam, kad novēroja elpošanas trokšņus, apnoju un hipoksiju. Šādas sekas radās, lietojot devas, kuru iedarbība aptuveni 1,8 – 7 reizes pārsniedz pediatriko devu iedarbību cilvēkiem, lietojot 10 mg devu (vecumā no 9 līdz 15 gadiem), pamatojoties uz AUC. Šīs atrades klīniskā nozīme pediatrikajā populācijā nav pilnībā skaidra.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)  
Talks (E553b)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols  
Lecitīns (sojas) (E322)  
Alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Balts PVH-PVDH-alumīnija blisteris : Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no gaismas.

Caurspīdīgs PVH-PE-PVDH/alumīnija blisteris: Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Balts PVH-PVDH/alumīnija blisteris vai caurspīdīgs PVH-PE/PVDH/alumīnija blisteris.  
Iepakojuma lielums: dozējamu vienību blisteri ar 30x1 apvalkotām tabletēm.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Vienna  
Austrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Ambrisentan AOP 5 mg apvalkotās tabletes: 20-0120  
Ambrisentan AOP 10 mg apvalkotās tabletes: 20-0121

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 26.10.2020

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2023