

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan AOP 5 mg filmomhulde tabletten
Ambrisentan AOP 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ambrisentan AOP 5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ambrisentan.

Ambrisentan AOP 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ambrisentan AOP 5 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat ongeveer 47,5 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,14 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,02 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

Ambrisentan AOP 10 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat ongeveer 95 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,21 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,41 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ambrisentan AOP 5 mg filmomhulde tabletten
Lichtroze, vierkante, convexe filmomhulde tablet, met aan één zijde de inscriptie “5” en de andere zijde vlak en een nominale lengte/breedte van ongeveer 5,9 mm.

Ambrisentan AOP 10 mg filmomhulde tabletten
Roze, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één zijde de inscriptie “10” en de andere zijde vlak en een nominale lengte van ongeveer 11,1 mm en een nominale breedte van ongeveer 5,6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ambrisentan AOP is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geïndiceerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1).

De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij met PAH geassocieerde bindweefselaandoening.

Ambrisentan AOP is geïndiceerd voor de behandeling van PAH bij adolescenten en kinderen (van 8 tot jonger dan 18 jaar) geïndiceerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie. De werkzaamheid is aangetoond bij IPAH, bij familiale, gecorrigeerde congenitale PAH en bij PAH geassocieerd met bindweefselaandoening (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

Ambrisentan als monotherapie

Ambrisentan AOP dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil

Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet Ambrisentan AOP getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In een klinische studie kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een rebound verergering van PAH.

Ambrisentan in combinatie met ciclosporine A

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Pediatrische patiënten van 8 tot en met 17 jaar

Ambrisentan als monotherapie of in combinatie met andere therapieën tegen PAH

Amprisentan AOP dient oraal te worden ingenomen op basis van het hieronder beschreven doseerschema:

| Lichaamsgewicht (kg) | Eenmaaldaagse startdosis (mg) | Daaropvolgende eenmaaldaagse dosistitratie (mg) ^a |
|----------------------|-------------------------------|--|
| ≥50 | 5 | 10 |
| ≥35 to <50 | 5 | 7,5* |
| ≥20 to <35 | 2,5* | 5 |

a = op basis van klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1)
* Voor doses die een sterkte van 2,5 mg of 7,5 mg vereisen, dient een ander op de markt verkrijgbaar product te worden gebruikt.

Ambrisentan in combinatie met ciclosporine A

Indien ambrisentan bij pediatrische patiënten wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags voor patiënten van >50 kg, of tot 2,5 mg eenmaal daags voor patiënten van ≥20 tot <50 kg. De patiënt moet goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal. Daarom kan bij een verminderde leverfunctie verwacht worden, dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zou kunnen zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de bovengrens van normaal (>3xBGN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.3 voor beschikbare gegevens in jonge dieren).

Wijze van toediening

Ambrisentan AOP is voor oraal gebruik. Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vernalen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor soja, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaat aminotransferasen (AST) en/of alanine aminotransferasen (ALT)) >3xBGN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
- Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de voordeel/risicobalans van PAH, geassocieerd als WHO functionele klasse I, te kunnen vaststellen.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geassocieerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, waargenomen met ambrisentan, die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALT en AST) voor aanvang van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling niet worden gestart bij patiënten met een ALT- en/of AST-uitgangswaarde van >3xBGN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controle van ALT en AST waarden wordt aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALT- en/of AST-verhoging wordt gevonden, of als de ALT- en/of AST-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaarden zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnamen in hemoglobineconcentratie ten opzichte van de uitgangswaarde (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langetermijn open-label extensie van de klinische fase 3-kernstudies van het referentieproduct aan tot vier jaar bij behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode van het referentieproduct zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaarden te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen. Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische studies met ambrisentan waren mild tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische studies (zie rubriek 4.8).

Er zijn post-marketing meldingen van het originele geneesmiddel ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaande vochttopstapeling hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentan behandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken

met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het vóórkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand van de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient behandeling met Ambrisentan AOP niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals ERA's werden gebruikt bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die een acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van een pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Ambrisentan AOP tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Ambrisentan AOP tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Ambrisentan AOP tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Indien een patiënt overgevoelig is voor soja mag ambrisentan niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Ambrisentan AOP tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg), d.w.z. dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In *in vitro* en *in vivo* niet-klinische onderzoeken werden fase I of II geneesmiddel-metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze wegen worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A

Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A in steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename in de ambrisentan blootstelling. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de

farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meerdere doses ambrisentan hadden geen effect op de ciclosporine A blootstelling en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine

Bij gezonde vrijwilligers is een gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-induceerder, en een induceerder van P-gp en uridine-difosfo-glucuronosyltransferasen [UGTs]) na startdoseringsen in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename in ambrisentanblootstelling. Vanaf dag 8 had steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers

Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen

De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een andere behandeling van PAH (bijv. prostanoiden en stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase n) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische studies bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddel interacties verwacht met stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoiden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek 5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva

Steady state toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers had in een klinische studie geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ethinylestradiol noch op de norethindron-componenten van een oraal combinatie-anticonceptivum (zie rubriek 5.2). Op basis van deze farmacokinetiek studie ligt het niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogeen of progestageen.

Warfarine

In een studie met gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek in steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de prothrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol

Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) in steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename in blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporters

In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteurs in klinisch relevante concentraties, waaronder de P-glycoproteïne (Pgp), borstkankerresistent eiwit (BCRP - breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor Pgp-gemedieerde efflux.

In vitro onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Steady state toediening van ambrisentan bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine, een substraat voor Pgp (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, dient een alternatieve behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van ambrisentan in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Mannelijke vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op de spermatelling door langdurige blootstelling aan ambrisentan in een klinische studie, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de menselijke mannelijke vruchtbaarheid is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische studies is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

Perifeer oedeem (37%) en hoofdpijn (28%) waren de meest vaak voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigt bij patiënten van 65 jaar en ouder ernstiger te zijn in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Ernstige bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van ambrisentan omvatten anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde) en hepatotoxiciteit.

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietconcentraties (10%) zijn geassocieerd met ERA's, inclusief ambrisentan. De meeste van deze afnames werden waargenomen tijdens de eerste vier weken van behandeling en over het algemeen stabiliseerde de hemoglobine daarna (zie rubriek 4.4).

Verhoging van leverenzymen (2%), leverschade en auto-immuunhepatitis (waaronder exacerbatie van onderliggende ziekte) zijn waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking(en) |
|---|-------------------|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde) ¹ |
| Immuunsysteemaandoeningen | Vaak | Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus) |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine) ² , duizeligheid |
| Oogaandoeningen | Vaak | Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Vaak | Tinnitus ³ |
| Hartaandoeningen | Soms | Plotseling gehoorverlies ³ |
| | Zeer vaak | Palpaties |
| | Vaak | Hartfalen ⁴ |
| Bloedvataandoeningen | Zeer vaak | Blozen ⁵ |
| | Vaak | Hypotensie, syncope |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer vaak | Dyspneu ⁶ , verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus) ⁷ , |

| | | |
|--|--------------|--|
| | | nasofaryngitis ⁷ |
| | Vaak | Epistaxis, rinitis ⁷ , sinusitis ⁷ |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak | Misselijkheid, diarree, braken ⁵ |
| | Vaak | Buikpijn, obstipatie |
| Lever- en galaandoeningen | Vaak Soms | Levertransaminasen verhoogd Leverschade (zie rubriek 4.4), auto-immunhepatitis (zie rubriek 4.4) |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Rash ⁸ |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak | Perifeer oedeem, vochtretentie, pijn/ongemak op de borst ⁵ , vermoeidheid |
| | Vaak | Asthenie |

¹ Zie rubriek 'Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

² De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.

³ Gevallen werden alleen waargenomen in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek naar ambrisentan in combinatie met tadalafil.

⁴ De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie.

⁵ De frequenties werden gezien in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek naar ambrisentan in combinatie met tadalafil. Een lagere incidentie werd gezien bij ambrisentan als monotherapie.

⁶ Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.

⁷ Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met ambrisentan.

⁸ Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagde hemoglobine

In de postmarketingperiode van het referentieproduct zijn gevallen van anemie gemeld waarvoor een bloedtransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van verlaagde hemoglobine (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebo-gecontroleerde fase 3 klinische studies namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de ambrisentan behandelgroepen verlagingen van de hemoglobine voor van $\geq 15\%$ ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de ondergrens van normaal vielen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van ambrisentan bij pediatrische patiënten met PAH van 8 tot en met 17 jaar werd beoordeeld bij 41 patiënten die werden behandeld met ambrisentan 2,5 mg¹ of 5 mg eenmaal daags (groep met lage dosering) of met ambrisentan 2,5 mg of 5 mg eenmaal daags getitreerd tot 5 mg, 7,5 mg of 10 mg op basis van lichaamsgewicht (groep met hoge dosering) alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor PAH gedurende 24 weken in een open-label fase 2b-onderzoek. De veiligheid werd verder beoordeeld in een lopend langetermijn-extensieonderzoek bij 38 van de 41 personen. De waargenomen bijwerkingen die werden beoordeeld als gerelateerd aan ambrisentan kwamen overeen met de bijwerkingen die zijn gezien in gecontroleerde onderzoeken met volwassen patiënten, waarbij hoofdpijn (15%, 6/41 personen gedurende de 24 weken van het open-label fase 2b-

¹ voor doses die een sterkte van 2,5 mg vereisen, dient een ander op de markt verkrijgbaar product te worden gebruikt.

onderzoek en 8%, 3/38 personen gedurende het langetermijn-extensieonderzoek) en neusverstopping (8%, 3/41 personen gedurende de 24 weken van het open-label fase 2b-onderzoek) het vaakst optraden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in een hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX02

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

- Ambrisentan is een sterke (K_i 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A antagonist (ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).
- Ambrisentan blokkeert het ET_A receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt endotheline-gemedieerde activatie van tweede boodschappersystemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.
- Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A boven de ET_B receptor, de ET_B receptor-gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde fase 3 kernstudies uitgevoerd. Aan de eerste studie namen 201 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 5 mg en 10 mg met placebo vergeleken. Aan de tweede studie namen 192 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 2,5 mg en 5 mg met placebo vergeleken. In beide studies werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblokkers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden een IPAH of een PAH geassocieerd met een bindweefselaandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente

leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoiden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze studies niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3 studies was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf de startwaarde na een wandelafstand binnen 6 minuten (6MWA) na 12 weken. In beide studies resulteerde de behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWA bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; $p = 0,008$) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; $p < 0,001$) voor de 5 mg groep in respectievelijk de eerste en tweede studie. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in de eerste studie was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; $p < 0,001$).

Er werd een van tevoren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3 studies uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWA was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; $p < 0,0001$) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; $p < 0,0001$) voor de 10 mg dosering.

In de tweede studie leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo ($p < 0,001$); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atrium septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringsschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename ($3,41 \pm 6,96$) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van -1,1 (95% BI: -1,8 tot -0,4; $p = 0,019$; gecombineerde doseringsgroep)).

Langetermijngegevens

Patiënten die deelnamen aan de eerste en tweede studie waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open-label extensiestudie ($n = 383$). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van deze studie waren de incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder serum LFT's. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in deze studie waren over het algemeen consistent met de bevindingen van de 12 weken durende placebogecontroleerde studies.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een open label studie (lever functie test veiligheidsstudie) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferases. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALT $> 3 \times$ BGN die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferase $> 3 \times$ BGN in alle fase II en fase III studies (inclusief respectievelijke open label extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit betekent dat het zich 2,3 maal voordoet per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In de open-label langetermijn extensie-studie was het

twee-jaars risico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen > 3 x ULN bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II studie. De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn afnames in systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische studies met een duur van 12 weken bedroegen de afnames in systolische en diastolische bloeddruk van uitgangswaarde tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde afname in systolische en diastolische bloeddruk hield aan tot 4 jaar behandeling met ambrisentan in de langetermijn open-label studie.

Er zijn geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddelen interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de extensie-studie en de lever functie test veiligheidsstudie, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Additioneel traden er bij deze patiënten geen bijwerkingen op.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblinde, gebeurtenisgestuurde fase 3-uitkomstenstudie met een werkzaam vergelijkingsmiddel uitgevoerd, om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Deze studie werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALT- en AST-waarden >2 x BGN bij uitgang van de studie werden eveneens uitgesloten van deelname.

Bij de start van de studie was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan de studie bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:

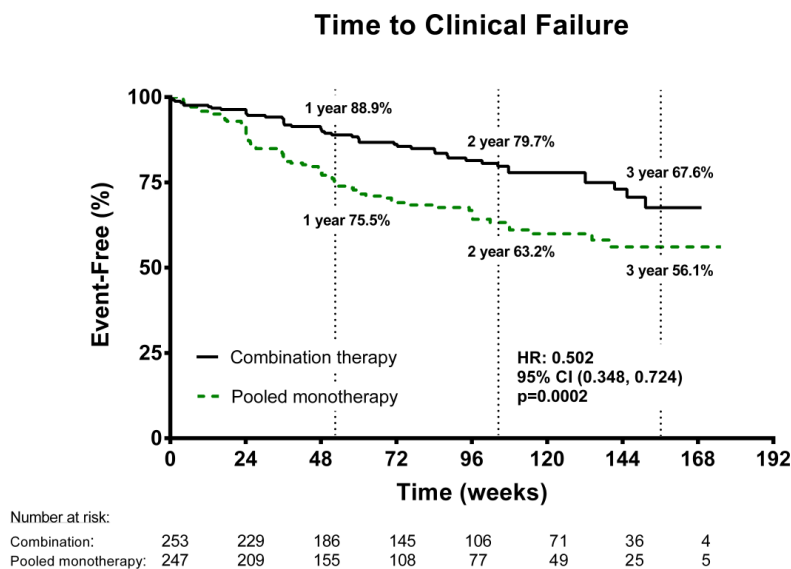
- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende lange-termijn klinische respons

De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij de start van de studie hadden patiënten WHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de meest vaak voorkomende ziekteoorzaak in de studiepopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoeningen (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden een gemiddelde uitgangswaarde 6 MWD van 353 meter.

Uitkomst eindpunten

Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazard ratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,348 tot 0,724; p=0,0002) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en Tabel 1]. Het behandelingseffect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekteoorzaak (IPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1



Time to Clinical Failure = Tijd tot klinisch falen

Event-Free (%) = Het percentage personen dat geen gebeurtenis van klinisch falen heeft meegemaakt

Time (weeks) = Tijd (in weken)

Number at risk = Aantal at risk

Combination = Combinatie

Pooled monotherapy = Gepoolde monotherapie

Tabel 1

| | Ambrisentan + Tadalafil (N=253) | Gepoolde monotherapie (N=247) | Ambrisentan monotherapie (N=126) | Tadalafil monotherapie (N=121) |
|---|--|--|---|---|
| Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld) | | | | |
| Klinisch falen, aant. (%) | 46 (18%) | 77 (31%) | 43 (34) | 34 (28) |
| Hazard ratio (95% BI) | | 0,502 (0,348, 0,724) | 0,477 (0,314, 0,723) | 0,528 (0,338, 0,827) |
| P-waarde, Log-rank toets | | 0,0002 | 0,0004 | 0,0045 |
| Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld) | | | | |
| Overlijden (alle oorzaken) | 9 (4%) | 8 (3%) | 2 (2) | 6 (5) |
| Ziekenhuisopname voor verergering PAH | 10 (4%) | 30 (12%) | 18 (14) | 12 (10) |
| Ziekteprogressie | 10 (4%) | 16 (6%) | 12 (10) | 4 (3) |
| Onbevredigende lange-termijn klinische respons | 17 (7%) | 23 (9%) | 11 (9) | 12 (10) |

| Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld) | | | | |
|---|---------|----------|----------|----------|
| Eerste ziekenhuisopname, aant. (%) | 19 (8%) | 44 (18%) | 27 (21%) | 17 (14%) |
| Hazard ratio (95% BI) | | 0,372 | 0,323 | 0,442 |
| P-waarde, Log-rank toets | | 0,0002 | <0,0001 | 0,0124 |

Secundaire eindpunten

Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

| Secundaire Eindpunten (verandering vanaf start van de studie tot week 24) | Ambrisentan + Tadalafil | Monotherapie gepoold | Vershil en Betrouwbaarheids-interval | p-waarde |
|---|--------------------------------|-----------------------------|--|----------|
| NT-proBNP (% reductie) | -67,2 | -50,4 | % verschil -33,8; 95%-BI: -44,8, -20,7 | p<0,0001 |
| % personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24 | 39 | 29 | Odds ratio 1,56; 95%-BI: 1,05, 2,32 | p=0,026 |
| 6MWD (meters, mediane verandering) | 49,0 | 23,8 | 22,75m; 95%-BI: 12,00, 33,50 | p<0,0001 |

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een studie uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Deze studie werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden. In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en verdraagbaarheid van ambrisentan eenmaal daags gedurende 24 weken werd beoordeeld in een open-label ongecontroleerd onderzoek bij 41 pediatrische patiënten met PAH van 8 tot en met 17 jaar (mediaan: 13 jaar). De etiologie van PAH was idiopathisch (n=26; 63%), persistente congenitale PAH ondanks een chirurgische ingreep (n=11; 27%), secundair aan een bindweefselandoening (n=1; 2%) of familiaal (n=3; 7,3%). Van de 11 personen met een congenitale hartaandoening hadden 9 ventriculaire septumdefecten, 2 hadden atrium-septumdefecten en 1 had een persistente open ductus. Aan het begin van de onderzoeksbehandeling zaten patiënten in WHO functionele klasse II (n=32; 78%) of klasse III (n=9; 22%). Bij opname in het onderzoek werden de patiënten behandeld met geneesmiddelen tegen PAH (meestal monotherapie met PDE5-remmers [n=18; 44%], combinatiebehandelingen met PDE5-remmers en prostanoiden [n=8; 20%]) of prostanoiden monotherapie [n=1; 2%] en tijdens het onderzoek bleven ze hun PAH-behandeling gebruiken. Patiënten werden in twee doseringsgroepen verdeeld: ambrisentan 2,5 mg of 5 mg eenmaal daags (lage dosering, n=21) en ambrisentan 2,5 mg of 5 mg eenmaal daags getitreerd tot 5 mg, 7,5 mg of 10 mg op basis van lichaamsgewicht (hoge dosering, n=20). Na 2 weken werden in totaal 20 patiënten uit beide doseringsgroepen getitreerd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid; 37 patiënten ronden het onderzoek af; 4 patiënten trokken zich terug uit het onderzoek.

Er werd geen dosistrend waargenomen in het effect van ambrisentan op inspanningscapaciteit (6MWA), de voornaamste werkzaamheidsuitkomst. De gemiddelde verandering vanaf de startwaarde na 24 weken in 6MWA voor patiënten in de groepen met de lage en hoge dosering, waarbij een meting werd gedaan op startwaarde en na 24 weken, was respectievelijk +55,14 m (95% BI: 4,32 tot 105,95) bij 18 patiënten en +26,25m (95% BI: -4,59 tot 57,09) bij 18 patiënten. De gemiddelde verandering vanaf de startwaarde na 24 weken in 6MWA voor alle 36 patiënten samen (beide doseringen gepoold) was +40,69 m (95% BI: 12,08 tot 69,31). Deze resultaten kwamen overeen met die welke zijn waargenomen bij volwassenen. Na 24 weken bleef respectievelijk 95% en 100% van de patiënten in de groep met de lage dosering en de groep met de hoge dosering stabiel (functionele klasse onveranderd of verbeterd). De Kaplan-Meierschatting voor voorvalvrije overleving voor verslechtering van PAH (overlijden [alle oorzaken], longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verergering van PAH of verslechtering in verband met PAH) na 24 weken was respectievelijk 86% en 85% in de groep met de lage dosering en de groep met de hoge dosering.

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 5 patiënten (groep met lage dosering). De gemiddelde toename vanaf de startwaarde in hartindex was +0,94 l/min/m², de gemiddelde afname in gemiddelde pulmonale arteriële druk was -2,2 mmHg en de gemiddelde afname in pulmonale vasculaire weerstand was -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

Bij pediatrie patiënten met PAH die 24 weken lang ambrisentan kregen, was de geometrisch gemiddelde afname vanaf de startwaarde in NT-proBNP 31% in de groep met de lage dosering (2,5 en 5 mg) en 28% in de groep met de hoge dosering (5, 7,5 en 10 mg).

Langetermijngegevens

Langetermijngegevens werden gegenereerd van 38 van de 41 patiënten die werden behandeld met ambrisentan in het gerandomiseerde onderzoek van 24 weken. De gemiddelde blootstellingsduur aan de behandeling met ambrisentan was 3,4 ± 1,8 jaar (maximaal 6,4 jaar), 63% van de patiënten werd ten minste 3 jaar behandeld en 42% ten minste 4 jaar. Patiënten konden aanvullende PAH-behandeling krijgen in de open-label extensie indien nodig. Het merendeel van de patiënten had de diagnose idiopathische of erfelijke PAH (68%). In totaal bleef 46% van de patiënten in WHO functionele klasse II. Kaplan-Meierschattingen van overleving waren respectievelijk 94,42% en 90,64% op 3 en 4 jaar na de start van de behandeling. Op dezelfde tijdstippen bleef 77,09% en 73,24% van de patiënten gevrijwaard van verslechtering van PAH, waarbij verslechtering werd gedefinieerd als overlijden (alle oorzaken), op de wachtlijst voor een longtransplantatie of atriale septostomie, of verslechtering van PAH die leidt tot ziekenhuisopname, verandering in ambrisentandosis, toevoeging van of verandering in dosis van een bestaand gericht geneesmiddel tegen PAH, verslechtering van WHO functionele klasse, afname in 6MWA of tekenen/symptomen van rechtszijdig hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische doseringsgebied. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een studie naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het doseringsgebied van 0,2-20 microgram/ml. Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan alfa1-zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt geglycuronideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) om ambrisentan glucuronide (13%) te vormen. Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 om 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) te vormen, dat verder wordt geglycuronideerd tot 4-hydroxymethyl ambrisentanglucuronide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethyl ambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4- hydroxymethyl ambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In vitro gegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 µm resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom P450- enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteurs zoals Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP in klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, Pgp- of BSEP- eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de *in vitro* gegevens erop dat ambrisentan in klinisch relevante concentraties (plasma-C_{max} tot 3,2 µM) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosering warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosering van sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering tadalafil en de effecten van steady state tadalafil (40 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de AUC(0-inf) en Cmax waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De Cmax en de AUC(0-t) van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan AUC(0- τ) (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudig doseren van ambrisentan resulteerde in een kleine toename van digoxine wat betreft AUC_{0-last}, de trough concentraties en een 29% toename in de digoxine Cmax. De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doseringen van ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen doseren met ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 μ g) en norethindron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De Cmax en AUC(0- ∞) waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethindron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14%). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethindron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisme door de lever en/of metabolisme buiten de lever om. Ongeveer 22% van een oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De plasma-eliminatie halfwaardetijd bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale populaties

Volwassen patiënten (geslacht, leeftijd)

Gebaseerd op de resultaten van een populatie-farmacokinetiekanalyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte farmacokinetiekgegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie. De farmacokinetiek werd in één klinisch onderzoek (AMB112529) bestudeerd bij pediatrische personen van 8 tot en met 17 jaar oud.

De farmacokinetiek van ambrisentan na orale toediening bij personen van 8 tot en met 17 jaar oud met PAH kwam globaal overeen met de farmacokinetiek bij volwassenen na correctie voor lichaamsgewicht. Uit een model afgeleide blootstellingen van pediatrische patiënten bij steady-state (AUC_{ss}) voor de lage en hoge doseringen voor alle groepen lichaamsgewicht waren binnen de 5e en 95e percentielen van de historische volwassen blootstelling voor respectievelijk de lage dosering (5 mg) of de hoge dosering (10 mg).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Het moet echter met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Afgenomen leverfunctie

De belangrijkste metaboliseroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met de typische patiënten met een bilirubine van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogd bilirubine van 4,5 mg/dl ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (>3xBGN) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren in blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan bij honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeebeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in vivo* onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibro-adenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisentan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen bij herhaalde orale dosis toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de beweeglijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen in de lichaamsvaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisphenoïdbeen, en het vóórkomen van de navelstrengader aan de linker kant van de urineblaas in plaats van aan de rechter kant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de zwangerschap tot borstvoeding veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

Bij jonge ratten die eenmaal daags oraal ambrisentan toegediend kregen tijdens de postnatale dag 7 tot 26, 36 of 62, trad een daling van het hersengewicht (-3% tot -8%) zonder morfologische of neurologische gedragsveranderingen op, nadat ademhalingsgeluiden, apneu en hypoxie werden waargenomen. Deze effecten traden op bij blootstellingen van ongeveer 1,8 tot 7 maal de blootstelling bij kinderen bij 10 mg (leeftijd 9 tot 15 jaar), op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevinding voor de pediatrische populatie is niet volledig begrepen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
natriumcroscarmellose (E468)
magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
talk (E553b)

titaniumdioxide (E171)
macrogol
lecithine (soja) (E322)
allurarood AC aluminiumlak (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Witte PVC-PVDC/aluminium blisterverpakkingen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De blisterverpakkingen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Transparante PVC-PE-PVDC/aluminium blisterverpakkingen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen of transparante PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes met eenheidsdosisblisterverpakkingen van 30 x 1 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ambrisentan AOP 5 mg filmomhulde tabletten - RVG 124751
Ambrisentan AOP 10 mg filmomhulde tabletten - RVG 124752

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 28 november 2023.