Volibris 5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 5 mg Ambrisentan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält ca. 95 mg Lactose-Monohydrat, ca. 0,25 mg Sojalecithin (E322) und ca. 0,11 mg Allurarot AC Aluminium Lake (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Hellrosa, eckige, konvexe Filmtablette mit der Prägung „GS“ auf der einen und „K2C“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Volibris ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, einschließlich der Anwendung in der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Ambrisentan Monotherapie

Volibris wird zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich oral eingenommen. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosierung auf 10 mg täglich erhöht werden.

Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil

Bei Anwendung in Kombination mit Tadalafil sollte Volibris auf eine Dosierung von 10 mg einmal täglich titriert werden.

In der AMBITION-Studie erhielten die Patienten 5 mg Ambrisentan täglich für die ersten 8 Wochen, bevor, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, eine Auftitrierung auf 10 mg stattfand (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung in Kombination mit Tadalafil erhielten die Patienten initial 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit wurde die Tadalafil-Dosis nach 4 Wochen auf 40 mg und die Ambrisentan-Dosis nach 8 Wochen auf 10 mg erhöht. Mehr als 90% der Patienten erreichten diese Erhöhung. Die Dosierungen konnten auch in Abhängigkeit von der Verträglichkeit verringert werden.

Das vorliegende begrenzte Datenmaterial spricht dafür, dass das abrupte Absetzen von Ambrisentan nicht zu einer Verschlimmerung der PAH im Sinne einer Rebound-Reaktion führt.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cyclosporin A sollte die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In dieser Subgruppe sollte die Therapie nur mit Vorsicht begonnen werden und es ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Dosis auf 10 mg Ambrisentan erhöht wird.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ambrisentan wurde bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) nicht untersucht. Da die Verstoffwechslung von Ambrisentan hauptsächlich über Glukuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition (Cmax und AUC) gegenüber Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [> 3 x ULN]) nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Filmtablette unzerkaut zu schlucken. Sie kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht geteilt, zerstoßen oder gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und keine sichere Kontrazeptionsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
Stark eingeschränkte Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2).
Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferasen [AST] und/oder Alaninaminotransferasen [ALT]) >3 x ULN (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.
Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z.B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

Leberfunktion

Die PAH ist mit Leberfunktionsstörungen assoziiert. Bei der Behandlung mit Ambrisentan wurden Fälle beobachtet, die vereinbar waren mit einer Autoimmunhepatitis, einschließlich der möglichen Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunhepatitis, einer Leberschädigung und einem möglicherweise behandlungsbedingten Anstieg der Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten vor Beginn einer Ambrisentan-Therapie die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden und bei Patienten mit ALT- und/oder AST-Anstieg auf >3 x ULN sollte keine Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten sollten auf Anzeichen von Leberschädigung kontrolliert werden und die monatliche Kontrolle von ALT und AST wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z.B. Ikterus) einhergeht, sollte die Ambrisentan-Therapie beendet werden.
Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Ambrisentan-Therapie in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERAs), einschließlich Ambrisentan, ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes assoziiert. In den meisten Fällen wurde diese Abnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet; danach stabilisierten sich die Hämoglobinwerte in der Regel. Die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (von 0,9 bis 1,2 g/dl reichend) dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen Verlängerung der pivotalen klinischen Phase-III-Studien für bis zu 4 Jahre an. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8).
Die Einleitung einer Ambrisentan-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ambrisentan wird eine regelmäßige Kontrolle der Hämoglobin- und/oder Hämatokritwerte empfohlen, z.B. nach Monat 1 und Monat 3 sowie danach in regelmäßigen Abständen entsprechend der klinischen Praxis. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen. Die Inzidenz einer Anämie war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 15 %) verglichen mit der Inzidenz einer Anämie bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (7 % bzw. 11 %).

Flüssigkeitsretention

Unter ERAs einschließlich Ambrisentan wurden periphere Ödeme beobachtet. Die meisten Fälle von peripheren Ödemen in den klinischen Studien mit Ambrisentan waren mild bis mäßiggradig im Schweregrad, allerdings können diese mit einer größeren Häufigkeit und einem größeren Schweregrad bei Patienten mit 65 Jahren oder älter auftreten. Periphere Ödeme wurden häufiger unter 10 mg Ambrisentan in klinischen Kurzzeit-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Nach der Markteinführung wurden Fälle von Flüssigkeitsretention in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie mit Ambrisentan gemeldet. Bei einigen der betroffenen Patienten war eine Intervention mittels Diuretikum oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich. Im Falle einer vorbestehenden Flüssigkeitsüberladung sollte diese vor dem Start einer Behandlung mit Ambrisentan klinisch angemessen behandelt werden.
Im Falle einer klinisch relevanten Flüssigkeitsretention während der Behandlung mit Ambrisentan mit oder ohne Gewichtszunahme sollte eine genauere Abklärung bezüglich der Ursache (z.B. Ambrisentan oder eine Herzinsuffizienz) vorgenommen und festgestellt werden, ob eine spezifische Therapie eingeleitet oder die Behandlung mit Ambrisentan beendet werden muss. Die Inzidenz peripherer Ödeme war erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wurde (Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 45 %) verglichen mit der Inzidenz peripherer Ödeme bei Gabe von Ambrisentan und Tadalafil als Monotherapie (38 % bzw. 28 %). Das Auftreten von peripheren Ödemen war innerhalb des ersten Monats nach Beginn der The-

rapie am höchsten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Volibris darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht begonnen werden ohne das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie und Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption. Wenn Unsicherheit besteht, welche kontrazeptive Empfehlung der individuellen Patientin gegeben werden soll, sollte die Konsultation eines Gynäkologen erwogen werden. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Pulmonale venookklusive Erkrankung

Während der Anwendung von vasodilatierenden Arzneimitteln, wie beispielsweise ERAs, bei Patienten mit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung sind Fälle von pulmonalen Ödemen berichtet worden. Daher sollte die Möglichkeit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn PAH-Patienten bei der Behandlung mit Ambrisentan ein akutes Lungenödem entwickeln.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird, sollten Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Volibris Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Volibris Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot AC Aluminium Lake (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Volibris Filmtabletten enthalten Lecithin, das aus Soja gewonnen wird. Falls ein Patient eine Überempfindlichkeit gegen Soja aufweist darf Ambrisentan nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In nicht-klinischen in-vitro- und in-vivo-Studien wurde bei Verwendung klinisch relevanter Konzentrationen keine Ambrisentan-bedingte Inhibition oder Induktion der metabolisierenden Enzyme der Phase I oder II beobachtet; Ambrisentan scheint also nur ein geringes Potenzial für Veränderungen des Profils von Arzneimitteln aufzuweisen, die auf diesem Wege abgebaut werden.

Das CYP3A4-induzierende Potenzial von Ambrisentan wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert.

Cyclosporin A

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Cyclosporin A führte bei gesunden Freiwilligen im Steady-State zu einem 2fachen Anstieg des Ambrisentan-Spiegels. Dies kann auf die Cyclosporin A-bedingte Hemmung von Transportern und metabolischen Enzymen, die bei der Pharmakokinetik von Ambrisentan eine Rolle spielen, zurückzuführen sein. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Mehrfache Dosen von Ambrisentan hatten keine Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Rifampicin (einem Inhibitor der organischen Anionen-Exportpumpe [OATP], einem starken Induktor von CYP3A und 2C19 sowie einem Induktor von P-gp- und Uridin-diphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferasen [UGTs]) war nach Initialdosen bei gesunden Freiwilligen mit einem vorübergehenden (ungefähr 2fachen) Anstieg des Ambrisentanspiegels assoziiert. Allerdings hatte die Steady-State-Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 keine klinisch relevante Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan mit einem Phosphodiesteraseinhibitor, entweder Sildenafil oder Tadalafil (beide Substrate von CYP3A4), hatte bei gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Phosphodiesteraseinhibitors oder von Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

Andere PAH-Behandlungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen PAH- Arzneimitteln (z.B. Prostanoiden und Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase) wurde nicht speziell in kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Spezifische Interaktionen mit Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase oder Prostanoiden sind auf Basis der bekannten Daten zur Biotransformation nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden jedoch keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit diesen Arzneimitteln durchgeführt. Daher wird im Fall einer gleichzeitigen Gabe Vorsicht empfohlen.

Orale Kontrazeptiva

In einer klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen hatte eine Steady-State-Dosierung von 10 mg Ambrisentan einmal täglich keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis der Ethinylestradiol- und Norethisteron-Komponenten eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf dieser Pharmakokinetikstudie ist nicht zu erwarten, dass Ambrisentan die Exposition gegenüber

Östrogen- oder Progesteron-basierten Kontrazeptiva signifikant verändert.

Warfarin

In einer Studie mit gesunden Probanden veränderte Ambrisentan weder die Steady-State-Pharmakokinetik noch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Umgekehrt hatte Warfarin auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan. Darüber hinaus hatte Ambrisentan bei Patienten keine Auswirkungen auf die wöchentliche Dosis Warfarin-artiger Antikoagulanzien, die Prothrombinzeit (PT) oder den INR-Wert (International Normalized Ratio).

Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte im Steady-State nicht zu einer klinisch relevanten Zunahme der Exposition gegenüber Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

Auswirkungen von Ambrisentan auf Transporter xenobiotischer Substanzen

In vitro hat Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf menschliche Transportsysteme, einschließlich P-Glykoprotein-(P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Multidrug Resistance Related Protein 2 (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP1B1 und OATP1B3) und das Natrium- abhängige Taurocholat-Cotransporter Polypeptid (NTCP).

Ambrisentan ist ein Substrat des P-gp-vermittelten Effluxsystems.

In-vitro-Studien an Rattenhepatozyten zeigten außerdem, dass Ambrisentan keine Expression der Proteine P-gp, BSEP oder MRP2 induzierte.

Die Steady-State-Verabreichung von Ambrisentan hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis des Pgp-Substrats Digoxin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur mit Ambrisentan behandelt werden, wenn ein vor Behandlungsbeginn durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und eine sichere Kontrazeptionsmethode verwendet wird. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen.

Schwangerschaft

Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Tierstudien wirkte Ambrisentan teratogen. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, müssen auf das Risiko einer Schädigung des Fetus hingewiesen und im Falle einer Schwangerschaft muss eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Tieren wurde die Ausscheidung von Ambrisentan in die Milch nicht untersucht. Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, dürfen daher nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Männliche Fertilität

Die Entwicklung einer Atrophie der Hodentubuli bei männlichen Versuchstieren wurde mit der chronischen Gabe von ERAs, einschließlich Ambrisentan, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung von Ambrisentan bei Langzeitanwendung auf die Anzahl der Spermien in der ARIES-E-Studie gefunden wurden, war die chronische Anwendung von Ambrisentan mit Änderungen von Markern der Spermiogenese verbunden. Ein Abfall der Plasma-Inhibin-B-Konzentration und ein Anstieg der Plasma-FSH-Konzentration wurden beobachtet. Die Auswirkung auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt, aber eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien hatte die chronische Verabreichung von Ambrisentan keine Auswirkungen auf die Testosteron-Konzentration im Plasma.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ambrisentan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan (wie Hypotonie, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit) sollten bedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten eingeschätzt werden soll, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen darüber bewusst sein, wie sie von Ambrisentan beeinflusst sein könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ambrisentan wurde als Monotherapie und/oder in Kombination in klinischen Studien bei mehr als 1.200 PAH-Patienten geprüft (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die in 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien festgestellt wurden, sind nachstehend, nach Systemorganklassen geordnet, mit ihrer Häufigkeitsklasse angegeben. Ebenso sind Informationen aus länger andauernden nicht-placebokontrollierten Studien (ARIES-E und AMBITION (Kombination mit Tadalafil)) nachstehend enthalten. In der Langzeit-Anwendung oder der Kombination von Ambrisentan mit Tadalafil wurden keine bislang un-

bekannten Nebenwirkungen identifiziert. Bei längerer Beobachtung in nicht kontrollierten Studien (mittlere Beobachtungsdauer 79 Wochen) wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil ermittelt wie in den Kurzzeitstudien. Routine-Pharmakovigilanz Daten sind ebenfalls angegeben.
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) waren die am häufigsten unter Ambrisentan beobachteten Nebenwirkungen. Die höhere Dosierung (10 mg) war mit einer größeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen verbunden und periphere Ödeme waren bei Patienten mit 65 Jahren oder älter tendenziell schwerer in klinischen Kurzzeit- Studien (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei den dosisabhängigen unerwünschten Reaktionen ist die Häufigkeit bei der höheren Ambrisentan-Dosis angegeben. Bei den Angaben zur Häufigkeitsklasse wurden sonstige Faktoren wie, z.B. unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorerkrankungen oder Ausgangsmerkmale der Patienten, nicht berücksichtigt. Die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien erfolgte Einstufung der unerwünschten Reaktionen in die Häufigkeitsklassen muss nicht unbedingt der Häufigkeit des Auftretens in der normalen klinischen Praxis entsprechen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Ambrisentan (ARIES-C und nach Markteinführung)	***Ambrisentan (AMBITION und ARIES-E)***	***Kombination mit Tadalafil (AMBITION)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit)	Häufig[1]	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne)	Sehr häufig[2]	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindel	Häufig[3]	Sehr häufig	Sehr häufig
Augenerkrankungen			
Verschwommenes Sehen, Sehschwäche	Nicht bekannt[4]	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Tinnitus	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Häufig
Plötzlicher Hörverlust	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Gelegentlich
Herzerkrankungen			
Herzinsuffizienz	Häufig[5]	Häufig	Häufig
Palpitationen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie	Häufig[3]	Häufig	Häufig
Hautrötungen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Synkope	Gelegentlich[3]	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	Häufig[3]	Häufig	Häufig
Atemnot	Häufig[3,6]	Sehr häufig	Sehr häufig
Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege(z.B. verstopfte Nase, verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis	Häufig[7]		
Nasopharyngitis		Sehr häufig	Sehr häufig
Sinusitis, Rhinitis		Häufig	Häufig
Nasale Verstopfung		Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Häufig[3]		
Übelkeit		Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen		Häufig	Sehr häufig
Diarrhoe		Sehr häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Häufig	Häufig	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen			

Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich[3,8]	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Autoimmunhepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich[3,8]	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Erhöhte Lebertransaminasen	Häufig[3]	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag	Nicht berichtet	Häufig[9]	Sehr häufig[9]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Brustschmerzen/Unbehagen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Schwäche	Häufig[3]	Häufig	Häufig
Müdigkeit	Häufig[3]	Sehr häufig	Sehr häufig

1 Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".
2 Unter 10 mg Ambrisentan traten Kopfschmerzen häufiger auf.
3 Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung und Häufigkeiten basieren auf den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.
4 Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung.
5 Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Herzinsuffizienz war mit Flüssigkeitsretention verbunden. Daten stammen aus der Routine-Pharmakovigilanz Überwachung, Häufigkeiten basierend auf statistischer Modellierung von placebokontrollierten klinischen Studien.
6 Es wurden Fälle sich verschlechternder Atemnot unklarer Ursache kurz nach Beginn einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.
7 Die Häufigkeit von Schleimhautschwellungen im Bereich der Nase („verstopfte Nase") während der Ambrisentan-Therapie war dosisabhängig.
8 Fälle einer Autoimmunhepatitis, einschließlich Fälle von Exazerbationen einer Autoimmunhepatitis, und Leberschädigung wurden während einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.
9 Hautausschlag beinhaltet erythematösen Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und juckenden Hautausschlag.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erniedrigter Hämoglobinwert

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit eines erniedrigten Hämoglobinwertes (Anämie) war unter 10 mg Ambrisentan höher. In allen 12-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studien wurde bei den Patienten der Ambrisentan-Gruppe eine Abnahme der mittleren Hämoglobinkonzentration bereits ab Woche 4 beobachtet (Abnahme um 0,83 g/dL); in den darauffolgenden 8 Wochen stabilisierte sich die mittlere Differenz gegenüber dem Ausgangswert. Bei insgesamt 17 Patienten (6,5%) der Ambrisentan-Gruppen fiel die Hämoglobinkonzentration um ≥15% gegenüber dem Ausgangsbefund auf Werte unter der unteren Normgrenze.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen von PAH-Patienten mit Ambrisentan-Tagesdosen von mehr als 10 mg liegen nicht vor. Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Volibris (das 5- bis 10fache der maximalen empfohlenen Dosis) Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und Fälle von verstopfter Nase auf.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnte eine Überdosis Ambrisentan potenziell zu einem Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ausgeprägten Hypotonie sind aktive Maßnahmen zur Stützung des Herz-Kreislauf-Systems erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Andere Antihypertonika.
ATC-Code: C02KX02.

Wirkmechanismus

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäuren gehörender ERA mit Selektivität für den Endothelin-A-(ET_A-)Rezeptor. Endothelin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PAH.

- Ambrisentan ist ein potenter (Ki 0,016 nM) und hochselektiver ET_A-Antagonist (ca. 4000fach selektiver für ET_A verglichen mit ET_B).
- Ambrisentan blockiert den ET_A-Rezeptor-Subtyp, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Dadurch wird die Endothelin-vermittelte Aktivierung von Second-Messenger-Systemen verhindert, die zur Vasokonstriktion und zur Proliferation der glatten Muskelzellen führen.

- Aufgrund der Selektivität von Ambrisentan für den ET_A-Rezeptor im Verhältnis zum ET_B-Rezeptor ist zu erwarten, dass die durch den ET_B-Rezeptor vermittelte Produktion der Vasodilatatoren Stickoxid und Prostazyklin erhalten bleibt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 2,5 mg und 5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzien, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatatoren (Calciumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an IPAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung (CTD-PAH). Die Mehrzahl der Patienten wies Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4%) oder III (55,0%) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z.B. Prostanoide) erhielten, waren ausgeschlossen. Hämodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-3-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung des 6MWD-Ergebnisses.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95%-KI: 2,9 bis 58,3; p=0,008) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95%-KI: 29,6 bis 89,3; p<0,001) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke 51,4 m (95%-KI: 26,6 bis 76,2; p<0,001).

Eine prä-spezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-3-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6MWD-Gehstrecke betrug 44,6 m (95%-KI: 24,3 bis 64,9; p<0,001) unter 5 mg und 52,5 m (95%-KI: 28,8 bis 76,2; p<0,001) unter 10 mg Volibris.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo (p<0,001); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80% (95%-KI: 47 bis 92%). Der Endpunkt schloss folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert (3,41 ± 6,96) beobachtet als in der Placebogruppe (–0,20 ± 8,14; p=0,005). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI –1,1 [95%-KI: –1,8 bis –0,4; p=0,019 für die kombinierte Verumgruppe]).

Langzeitdaten

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E (n=383) teilnehmen. Die kombinierte mittlere Exposition betrug etwa 145 ± 80 Wochen und die maximale Exposition betrug etwa 295 Wochen.

Die wichtigsten primären Endpunkte dieser Studie waren Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen, die mit der Langzeitexposition von Ambrisentan assoziiert waren, einschließlich Leberfunktionstests im Serum. Die Untersuchungsergebnisse zur Sicherheit, die bei langfristiger Exposition mit Ambrisentan in dieser Studie beobachtet wurden, waren generell konsistent mit denen, die in den placebokontrollierten Studien über 12 Wochen beobachtet wurden.

Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 93% nach einem Jahr, 85% nach zwei Jahren und 79% nach drei Jahren.

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze (>3 x ULN) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50% der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf >3 x ULN betrug in allen Phase-2- und Phase-3-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan. In der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E betrug das 2-Jahres-Risiko, Anstiege der Aminotransferase im Serum von >3 x ULN zu entwickeln, für Patienten, die mit Ambrisentan behandelt werden, 3,9%.

Weitere klinische Informationen

In einer Phase-2-Studie (AMB220) wurde nach 12 Wochen bei Patienten mit PAH eine Besserung der hä-

modynamischen Parameter beobachtet (n=29). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zur Zunahme des mittleren Herzindex, zur Abnahme des mittleren Pulmonalarteriendrucks und zur Abnahme des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands.
Unter Ambrisentan-Therapie wurde von einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berichtet. In 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien betrug die mittlere Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung 3 mmHg bzw. 4,2 mmHg. Die mittlere Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen ARIES-E-Studie für bis zu 4 Jahre an.
Während einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan oder Sildenafil festgestellt, und die Kombination wurde gut vertragen. Die Zahl der Patienten, die im Rahmen der ARIES-E- und der AMB222-Studie gleichzeitig Ambrisentan und Sildenafil erhielten, betrug 22 (5,7%) bzw. 17 (47%). Weitere Sicherheitsprobleme wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt.

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Tadalafil

Eine multizentrische, doppel-blinde, ereignisgesteuerte Outcome Studie der Phase III (AMB112565/AMBITION) mit aktivem Komparator wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der initialen Kombination von Ambrisentan und Tadalafil versus der Monotherapie von entweder Ambrisentan oder Tadalafil alleine bei 500 unbehandelten Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1:1, zu untersuchen. Keiner der Patienten erhielt Placebo alleine. Die primäre Analyse bezog sich auf die Kombinationsgruppe versus den gepoolten Monotherapiegruppen. Supportive Vergleiche der Kombinationsgruppe versus den individuellen Monotherapiegruppen wurden ebenfalls durchgeführt. Patienten mit signifikanter Anämie, Flüssigkeitsretention oder seltenen retinalen Erkrankungen wurden gemäß den Prüfkriterien ausgeschlossen. Patienten mit ALT- und AST-Werten von > 2 x ULN bei Untersuchungsbeginn wurden ebenfalls ausgeschlossen.
96 % der Patienten waren bei Studienbeginn ohne jegliche vorherige PAH-spezifische Behandlung und der mediane Zeitraum von der Diagnose bis zum Eintritt in die Studie betrug 22 Tage. Die Patienten starteten mit 5 mg Ambrisentan und 20 mg Tadalafil. Es fand eine Auftitration auf 40 mg Tadalafil nach 4 Wochen und auf 10 mg Ambrisentan nach 8 Wochen statt, es sei denn es traten Verträglichkeitsprobleme auf. Die mediane doppel-blinde Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie betrug mehr als 1,5 Jahre.
Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens, das definiert war als:

– Tod, oder
– Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der PAH,
– Fortschreiten der Krankheit,
– nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit-Ansprechen.

Das mittlere Alter aller Patienten betrug 54 Jahre (*SD* 15; Spanne 18 – 75 Jahre). 31 % der Patienten waren zu Untersuchungsbeginn in der WHO-Funktionsklasse II und 69 % der Patienten waren in der Funktionsklasse III. Idiopathische oder hereditäre PAH waren die häufigste Ätiologie in der Studienpopulation (56 %), gefolgt von PAH aufgrung von Bindegewebserkrankungen (37 %), PAH assoziiert mit Arzneimitteln und Toxinen (3 %), PAH aufgrund angeborener, korrigierter, einfacher Herzfehler (2 %) und HIV (2 %). Patienten mit WHO-Funktionsklasse II und III hatten einen mittleren Ausgangswert 6MWD von 353 Metern.

Outcome Endpunkte

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie resultierte in einer 50%igen Risikoreduktion (Hazard Ratio [HR] 0,502; 95 % KI: 0,384 bis 0,724; p = 0,0002) des zusammengesetzten Endpunktes klinisches Therapieversagen bis zur abschließenden Untersuchungsbewertung im Vergleich zur gepoolten Monotherapiegruppe [Abbildung 1 und Tabelle 1]. Der Behandlungseffekt war getrieben von einer 63%igen Reduktion von Hospitalisierungen mit der Kombinationstherapie, wurde frühzeitig erzielt und war nachhaltig. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie hinsichtlich des primären Endpunktes war konsistent im Vergleich zur individuellen Monotherapie und über die Subgruppen Alter, ethnische Herkunft, geographische Region, Ätiologie (IPAH / HPAH und PAH-CTD). Der Effekt war signifikant für Patienten der beiden Funktionsklassen II und III.

Abbildung 1

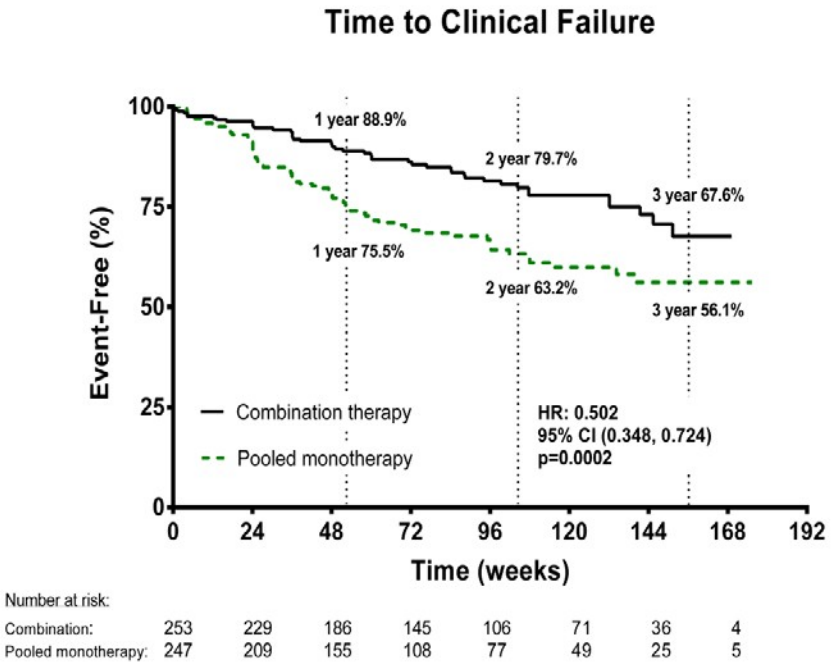

Tabelle 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	***Monotherapie gepoolt (N=247)***	***Ambrisentan Monotherapie (N=126)***	***Tadalafil Monotherapie (N=121)***
Zeit bis zum ersten Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)				
Klinisches Therapieversagen, Anzahl (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-Wert, Log-rank Test		0,0002	0,0004	0,0045
Komponente als erstes Ereignis eines klinischen Therapieversagens (Adjudiziert)				
Tod (gesamt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Fortschreiten der Krankheit	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Nicht zufriedenstellendes klinisches Langzeit- Ansprechen	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der PAH (Adjudiziert)				
Erste Hospitalisierung, Anzahl (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard Ratio (95 % KI)		0,372	0,323	0,442
p-Wert, Log-rank Test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte wurden getestet:

Tabelle 2

Sekundäre Endpunkte (Änderung vom Ausgangswert bis Woche 24)	***Ambrisentan + Tadalafil***	***Monotherapie gepoolt***	***Unterschied und Konfidenz-intervall***	***p-Wert***
NT-proBNP (% Reduktion)	- 67,2	- 50,4	% Unterschied - 33,8; 95 % KI:- 44,8; - 20,7	p < 0,0001
% Personen, die ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen nach 24 Wochen erreichen	39	29	Odds Ratio 1,56;95 % KI: 1,05;2,32	p = 0,026
6MWD (Meter, mittlere Änderung)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % KI: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopathische pulmonale Fibrose

Es wurde eine Studie an 492 Patienten (Ambrisentan N=329, Placebo N=163) mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) durchgeführt, von denen 11% eine sekundäre pulmonale Hypertonie (WHO Gruppe 3) hatten. Diese Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte (ARTEMIS-IPF-Studie). Neunzig Ereignisse (27%) einer Progression der IPF (einschließlich stationä-

rer Behandlung infolge respiratorischer Probleme) oder Tod wurden in der Ambrisentan-Gruppe beobachtet, verglichen mit 28 Ereignissen (17%) in der Placebo-Gruppe. Ambrisentan ist daher kontraindiziert bei Patienten mit IPF, mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ambrisentan wird beim Menschen rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Ambrisentan sowohl unter Nüchternbedingungen als auch bei Einnahme nach dem Essen in der Regel nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Im therapeutischen Bereich nehmen die C_{max}-Werte und die Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) dosisproportional zu. Der Steady-State wird im Allgemeinen nach 4-tägiger wiederholter Einnahme erreicht.

In einer Studie zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, in deren Rahmen gesunde Probanden Ambrisentan auf nüchternen Magen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, ging C_{max} um 12% zurück, während die AUC unverändert blieb. Diese Abnahme der Spitzenkonzentration ist klinisch irrelevant. Ambrisentan kann also zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Ambrisentan wird stark an Plasmaproteine gebunden. In vitro lag der Protein-gebundene Anteil von Ambrisentan im Durchschnitt bei 98,8% und war im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration. Ambrisentan wird hauptsächlich an Albumin (96,5%) und zu einem geringeren Teil an saures $Alpha_1$-Glykoprotein gebunden.

Eine Distribution von Ambrisentan in die roten Blutzellen findet nur in geringem Umfang statt; der mittlere Blut/ Plasma-Quotient beträgt 0,57 bei Männern und 0,61 bei Frauen.

Biotransformation

Ambrisentan ist ein sulfonamidfreier (Propionsäure-) ERA.

Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme (UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S) zu einem Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert (13%). Die Substanz unterliegt auch einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie - in geringerem Umfang - durch CYP3A5 und CYP2C19 zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan (21%), welches weiter zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert wird (5%). Die Bindungsaffinität von 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan für den Endothelin-Rezeptor ist beim Menschen 65-mal schwächer als die von Ambrisentan. Es ist daher nicht zu erwarten, dass 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan in den vorliegenden Plasmakonzentrationen (ca. 4%, bezogen auf die Ausgangssubstanz Ambrisentan) zur pharmakologischen Aktivität von Ambrisentan beiträgt.

In-vitro-Daten zeigen, dass Ambrisentan (300 µM) in einer weniger als 50%igen Hemmung von UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (bis zu 30 %) oder von Cytochrom-P450-Enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 (bis zu 25 %) resultierte. In vitro zeigt Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keinen hemmenden Effekt auf menschliche Transportsysteme einschließlich Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und NTCP. Außerdem induzierte Ambrisentan keine Expression von MRP2-, Pgp- oder BSEP-Proteinen in Rattenhepatozyten.

Zusammengefasst weisen die in-vitro-Daten darauf hin, dass nicht zu erwarten ist, dass Ambrisentan bei klinisch relevanten Konzentrationen (Plasma C_{max} bis zu 3,2 µM) einen Effekt auf UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder die Cytochrom-P450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19.

2D6, 2E1, 3A4 oder den Transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 oder NTCP hat.

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik einer Einmaldosis Warfarin (25 mg) wurden anhand der PT- und der INR-Werte bei 20 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keinerlei klinisch relevante Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Warfarin auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Sildenafil (20 mg dreimal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Ambrisentan und die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Sildenafil wurden bei 19 gesunden Probanden untersucht. Mit Ausnahme eines Anstiegs der maximalen Sildenafil-Konzentration (C_{max}) um 13% nach Verabreichung zusammen mit Ambrisentan waren keine weiteren Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil, N-Desmethyl-Sildenafil oder Ambrisentan festzustellen. Der leichte Anstieg des C_{max}-Wertes von Sildenafil wird als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Tadalafil und die Steady-State-Wirkungen von Tadalafil (40 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Ambrisentan wurden bei 23 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Tadalafil auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 10 mg Ambrisentan wurden bei 16 gesunden Probanden untersucht. Die Exposition gegenüber Ambrisentan, gemessen anhand der $AUC_{(0\text{-}inf)}$- und der C_{max}-Werte, nahm um 35% bzw. 20% zu.

Diese Veränderung der Exposition ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant, so dass Ambrisentan zusammen mit Ketoconazol angewendet werden kann.
Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) und die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die C_{max}- und $AUC_{(0-t)}$-Werte von Ambrisentan waren im Fall von wiederholten Dosen Cyclosporin A erhöht (um 48% bzw. 121%). Aufgrund dieser Veränderungen sollte die Dosis von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings hatten mehrfache Dosen von Ambrisentan keine klinisch relevante Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.
Die Wirkungen von Einmal- und Mehrfachgaben von Rifampicin (600 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Nach initialen Dosen von Rifampicin wurde ein vorübergehender Anstieg der Ambrisentan $AUC_{(0-\tau)}$ (121% und 116% nach der ersten bzw. zweiten Dosis von Rifampicin) beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch eine Rifampicin-vermittelte OATP-Inhibition. Allerdings führte die mehrfache Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 zu keiner klinisch relevanten Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (10 mg) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Digoxin wurden bei 15 gesunden Probanden untersucht. Mehrfache Gaben von Ambrisentan führten zu einem leichten Anstieg der $AUC_{0\text{-last}}$ und der Talkonzentrationen von Digoxin sowie zu einer Zunahme des C_{max}-Wertes von Digoxin um 29%. Die in Gegenwart wiederholter Ambrisentan-Dosen beobachtete Zunahme der Digoxin-Exposition wurde als klinisch nicht relevant betrachtet; eine Anpassung der Digoxin-Dosis ist somit nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).
Die Wirkungen einer 12-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums bestehend aus Ethinylestradiol (35 µg) und Norethisteron (1 mg) wurden bei gesunden, weiblichen Probanden untersucht. Die C_{max}- und $AUC_{(0-\infty)}$-Werte waren für Ethinylestradiol leicht erniedrigt (8% bzw. 4%) und für Norethisteron leicht erhöht (13% bzw. 14%). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethisteron sind gering und eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden, nachdem sie in der Leber und/ oder außerhalb von dieser verstoffwechselt wurden. Nach oraler Gabe werden ca. 22% der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3% in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertzeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Wie die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit gesunden Probanden und PAH-Patienten belegen, wurde die Pharmakokinetik von Ambrisentan weder durch das Geschlecht noch durch das Alter signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Ambrisentan wird nicht in signifikantem Umfang durch die Nieren abgebaut oder ausgeschieden (renale Clearance). Einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zufolge erwies sich die Kreatinin-Clearance als statistisch signifikante Kovariable mit Einfluss auf die orale Clearance von Ambrisentan. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Größenordnung der Abnahme der oralen Clearance mäßig (20 bis 40%); es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch von Bedeutung ist. Allerdings ist bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigte Leberfunktion

Ambrisentan wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte daher eine Zunahme der Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Ambrisentan erwartet werden. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde eine Verminderung der oralen Clearance in Abhängigkeit vom Anstieg des Bilirubinspiegels nachgewiesen. Die Größenordnung der Bilirubinwirkung ist jedoch mäßig (im Vergleich zum typischen Patienten mit einem Bilirubinwert von 0,6 mg/dl hat ein Patient mit einem erhöhten Bilirubinwert von 4,5 mg/dl eine um ca. 30% reduzierte orale Ambrisentan-Clearance). Die Pharmakokinetik von Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) wurde nicht untersucht. Ambrisentan darf daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (>3 x ULN) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung der Substanzklasse könnte eine hohe Einmaldosis Ambrisentan (d.h. eine Überdosis) den arteriellen Blutdruck senken und möglicherweise eine Hypotonie sowie Symptome einer Vasodilatation hervorrufen.

Ambrisentan hat sich nicht als Inhibitor des Gallensäurentransports oder als Ursache einer manifesten Hepatotoxizität erwiesen.
Bei Nagetieren mit langfristiger Exposition gegenüber Konzentrationen, die unterhalb des therapeutischen Bereichs beim Menschen lagen, waren Entzündungen und Veränderungen des Nasenhöhlenepithels zu beobachten. Bei Hunden, denen chronisch so hohe Ambrisentan-Dosen verabreicht wurden, dass die Exposition mehr als 20fach über der therapeutischen Exposition bei Patienten lag, traten leichte entzündliche Reaktionen auf.
In der Nasenhöhle von Ratten, die mit Ambrisentan behandelt wurden, war bei einer Exposition, die um das Dreifache über den klinischen AUC-Werten lag, eine Hyperplasie der knöchernen ethmoidalen Nasenmuscheln zu beobachten. Bei Mäusen oder Hunden wurde dagegen unter Ambrisentan keine Nasenknochenhyperplasie festgestellt. Wie die Erfahrung mit anderen Substanzen zeigt, ist die Hyperplasie der knöchernen Nasenmuscheln bei der Ratte eine bekannte Reaktion auf Nasenschleimhautentzündungen.
Bei der in-vitro-Prüfung von hochdosiertem Ambrisentan an Säugetierzellen war eine klastogene Wirkung zu beobachten. Bei Bakterien sowie in zwei in-vivo-Studien mit Nagetieren konnten keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Ambrisentan nachgewiesen werden.
In zweijährigen oralen Studien bei Ratten und Mäusen gab es keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential. Bei männlichen Ratten gab es lediglich bei der höchsten Dosierung einen geringen Anstieg an mamillären Fibroadenomen, einem gutartigen Tumor. Die systemische Exposition gegenüber Ambrisentan bei männlichen Ratten betrug in dieser Dosis (basierend auf der Steady-State-AUC) das 6fache der bei der klinischen Dosis von 10 mg/Tag erzielten systemischen Exposition.
In Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Ambrisentan an männliche Ratten und Mäuse wurde ohne Sicherheitsmarge eine Atrophie der Hodentubuli beobachtet, die gelegentlich mit Aspermie einherging. Die Hodenveränderungen bildeten sich in der behandlungsfreien Beobachtungsphase nicht vollständig zurück. Dagegen wurden bei Hunden in Studien mit einer Dauer von bis zu 39 Wochen und einer Exposition, die – gemessen anhand der AUC – um das 35fache über der beim Menschen lag, keine Hodenveränderungen nachgewiesen. Bei männlichen Ratten wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 300 mg/kg KG/Tag) Auswirkungen von Ambrisentan auf die Beweglichkeit der Spermien beobachtet. Eine geringfügige (<10%) Abnahme des Anteils an morphologisch normalen Spermien wurde bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG/Tag, aber nicht bei 100 mg/kg KG/Tag beobachtet (>das 9fache der klinischen Exposition von 10 mg/Tag beim Menschen). Die Auswirkung von Ambrisentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.
Ambrisentan hat sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen. Unter allen getesteten Dosen traten Fehlbildungen von Unterkiefer, Zunge und/oder Gaumen auf. Außerdem zeigte sich in der Studie mit Ratten eine erhöhte Inzidenz an Defekten des Septum interventriculare und/oder des Gefäßstamms, Fehlbildungen von Schilddrüse und Thymus, Ossifikation des Basisphenoidknochens sowie eine Lokalisation der Nabelschnurarterie auf der linken Seite der Harnblase statt auf der rechten Seite. Es besteht der Verdacht, dass Teratogenität zu den Klasseneffekten der ERAs gehört.
Die Verabreichung von Ambrisentan an Rattenweibchen von der Spätphase der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation führte zu unerwünschten Ereignissen in Form von Störungen des mütterlichen Verhaltens, verminderter Zahl überlebender Jungtiere und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen (mit der Feststellung kleiner Hoden bei der Autopsie) bei einer Exposition, die um das 3fache über der AUC bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen lag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Polyvinylalkohol (zum Teil hydrolysiert)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Macrogol/PEG 3350
Sojalecithin (E322)
Allurarot AC
Aluminium Lake (E129)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blister.
Packungsgrößen mit Einzeldosisblistern von 10x1 oder 30x1 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/451/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. April 2008 / 24. April 2013.

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.