

肺博舒 5 毫克膜衣錠 Volibris F.C. Tablets 5mg  
肺博舒 10 毫克膜衣錠 Volibris F.C. Tablets 10mg

衛署罕藥輸字第 000024 號

衛署罕藥輸字第 000023 號

本藥須由醫師處方使用

**警告：胚胎胎兒毒性。**

切勿對孕婦投予VOLIBRIS，因為可能會傷害胎兒。孕婦如果使用VOLIBRIS，極可能會引發嚴重的出生缺陷，因為在對動物投予本藥時，一貫都會出現這種影響[參見禁忌(5)]。

在開始使用 VOLIBRIS 治療之前，應先排除懷孕的可能性。具有生育能力的婦女在治療期間必須同時採用兩種或兩種以上可靠的避孕方法來避免懷孕，停止治療後亦應繼續避孕 1 個月。治療期間和停止治療後 1 個月均應每月驗孕一次。

**1. 劑型**

膜衣錠

**2. 定性與定量組成**

5 毫克膜衣錠

每錠含 ambrisentan 5 毫克

10 毫克膜衣錠

每錠含 ambrisentan 10 毫克

**3. 適應症**

Ambrisentan 適用於治療原發性肺動脈高血壓(PAH)，藉以改善運動能力及延緩臨床惡化。

**4. 劑量與用法**

**4.1. 一般**

Ambrisentan 為口服使用，且可與食物併服，亦可不與食物併服。本錠劑不可剝開、研碎或嚼碎。

僅可由有治療肺動脈高壓之經驗的醫師進行治療。

**4.2. 成人建議劑量**

使用 ambrisentan 治療時應從 5 毫克每日一次的劑量開始。若病人可耐受 5 毫克的劑量，再考慮將劑量提高至 10 毫克每日一次。

**4.3. 與cyclosporine A併用**

與 cyclosporine A 併用時，ambrisentan 的劑量應限制在 5 毫克每日一次以內(參見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用；藥物動力學特性，代謝)。

**4.4. 兒童與青少年的建議劑量**

目前並無 ambrisentan 用於 18 歲以下之病人的資料，因此不建議對這類病人使用 ambrisentan。（見非臨床資訊）

## 4.5. 特殊族群的劑量說明

### 4.5.1. 老年人

65 歲(含)以上的病人並不需調整劑量(參見特殊族群的藥物動力學)。

### 4.5.2. 腎功能受損

目前尚未以族群藥物動力學的方法對肌酸酐清除率介於 20 與 150 毫升/分鐘之間的 PAH 病人評估過腎功能受損對 ambrisentan 之藥物動力學的影響。輕至中度腎功能受損對 ambrisentan 的曝露量並無任何明顯的影響[參見藥理學特性(12.2)]。因此，對輕或中度腎功能受損的病人，並不須調整 ambrisentan 的劑量。目前並無任何 ambrisentan 在嚴重腎功能受損病人中之曝露量方面的資料。

目前尚未研究過血液透析對 ambrisentan 藥物動力學的影響。

### 4.5.3. 肝功能受損

#### 既有的肝功能受損問題

目前尚未評估過既有的肝功能受損問題對 ambrisentan 之藥物動力學的影響。由於體外和體內試驗的證據都顯示 ambrisentan 的排除主要經由代謝及膽汁排除，因此一般都認為肝功能受損會對 ambrisentan 的藥物動力學造成明顯的影響[參見藥理學特性(12.2)]。ambrisentan 並不建議用於中度肝功能受損的病人並禁止用於重度肝功能受損的病人。目前並無任何對原先即有輕度肝功能受損問題之病人使用 ambrisentan 的資料；不過，ambrisentan 在這類病人中的曝露量可能會升高。

#### 肝臟轉胺酶升高

在使用其他的內皮素接受體拮抗劑(Endothelin Receptor Antagonist, ERAs)時曾有伴隨發生轉胺酶(AST、ALT)升高、肝毒性及肝衰竭的病例[參見不良作用(10)]。對在開始使用 ambrisentan 後出現肝功能受損現象的病人，應徹底檢查發生肝臟損傷的導因。如果轉胺酶升高 >5 倍 ULN，或轉胺酶升高並伴有膽紅素 >2 倍 ULN 的現象，或伴有肝功能不全的徵兆或症狀，且已排除其他導因時，應停用 ambrisentan。

## 5. 禁忌

懷孕期間禁止使用 ambrisentan (參見懷孕與授乳)。

嚴重肝功能不全（併有或無肝硬化）。

Ambrisentan 禁用於併有或未併有續發性肺動脈高血壓的原發性肺纖維變性(IPF)病人。

肝臟轉胺酶(丙胺酸轉胺酶(ALT)且/或天冬胺酸轉胺酶(AST))高於正常值上限的 3 倍 ULN。

## 6. 特殊警語及使用時的特別注意事項

### 6.1. 肝功能受損

PAH 病人已知會發生肝功能異常。曾有在使用 ambrisentan 治療期間發生自體免疫性肝炎(包括可能為潛在自體免疫性肝炎惡化的病例)肝臟損傷及肝臟酵素升高的病例報告，有可能與治療有關。因此，在開始使用 ambrisentan 之前應先評估肝臟功能。如果轉胺酶(丙胺酸轉胺酶(ALT))

或天冬胺酸轉胺酶(AST))高於正常值上限的 3 倍，則禁止使用 ambrisentan。

有臨床明顯右心衰竭、舊有的肝疾病、因服藥或併用已知會升高轉胺酶之藥物而產生轉胺酶升高之病人，可能會因使用 ambrisentan 而增加升高轉胺酶的風險。

此外，建議每月監測一次轉胺酶。如果病人出現具臨床意義的轉胺酶升高現象，或轉胺酶升高且伴有肝臟損傷的徵兆或症狀(如黃疸)，則應停止使用 ambrisentan 治療。

對未出現肝臟損傷或黃疸之臨床症狀的病人，在肝臟酵素異常的現象恢復正常之後，可考慮重新開始使用 ambrisentan。

因此，單獨使用 ambrisentan 或與其他已知會伴隨發生肝功能受損的藥物併用時都應臨床觀察病人是否出現肝功能受損的徵兆，並應多加小心，因為目前並不確知 ambrisentan 是否會與這些藥物發生加成作用。在開始使用 ambrisentan 之前及使用 ambrisentan 治療期間都應妥善處置 PAH 病人的自體免疫性肝炎。如果病人出現肝炎的徵兆或症狀，或既有的自體免疫性肝炎出現惡化的現象，則應停用 ambrisentan。

其他內皮激素接受器拮抗劑(endothelin receptor antagonists, ERAs)與轉胺酶(AST, ALT)升高、肝毒性及肝衰竭有關(見不良作用)。對於使用 ambrisentan 後發展成肝臟受損之病人，對於肝受損的原因應全面檢查，若肝轉胺酶升高超過最大正常值之 5 倍、或升高伴隨膽紅素(bilirubin)超過最大正常值之 2 倍、或有肝功能障礙之現象或症狀且已排除其他原因之病人應停止使用 Ambrisentan。

## 6.2. 血液學變化

曾在使用 ERAs 時(包括 ambrisentan)觀察到血紅素濃度及血容比降低的現象，並有因而造成貧血(有時須輸血治療)的病例。在臨床試驗中，血紅素及血容比降低的現象都是在開始治療後的最初數週內出現，之後通常便會穩定下來。在為期 12 週的安慰劑對照性研究中，就接受 ambrisentan 治療的病人而言，治療結束時和基礎值相比較的血紅素平均降低幅度為 0.8 g/dL。在主軸第 3 期臨床研究的長期開放性延長研究中，血紅素濃度和基礎值相比較的平均降低幅度(範圍：0.9 至 1.2 g/dL)在使用 ambrisentan 治療期間可維持不變達 4 年。

建議於開始使用 ambrisentan 之前先檢測血紅素，治療 1 個月後再檢測一次，之後亦應定期進行檢測。對治療前即有具臨床意義之貧血現象的病人，不建議使用 ambrisentan 治療。治療期間如果出現具臨床意義的血紅素降低現象，且已排除其他因素時，應考慮停用 ambrisentan。

## 6.3. 體液滯留

曾在使用 ERAs 時(包括 ambrisentan)觀察到周邊水腫的現象。周邊水腫也可能是 PAH 的臨床結果。在 ambrisentan 的臨床研究中，大部分的周邊水腫病例都屬於輕至中度的反應。

上市後曾接獲在開始使用 ambrisentan 後數週內發生體液滯留的報告，且其中有些病例須使用利尿劑進行介入治療，或是因須進行體液控制或發生失代償性心臟衰竭而住院治療。若病人原先即有體液過量的現象，在臨床狀況適合的情況下應先進行處置，然後再開始使用 ambrisentan。

如果在使用 ambrisentan 治療期間發生具臨床意義的體液滯留，不論併有或未併有體重增加的現象，皆應進行進一步的評估，藉以確認導因(如使用 ambrisentan 所致亦或潛在的心臟衰竭所

致)以及是否須施以特定的治療或停止使用 ambrisentan 治療。

#### 6.4. 肺靜脈阻塞性疾病

如果病人在使用血管擴張劑(如內皮素接受體拮抗劑)治療初期發生急性肺水腫，應考慮發生肺靜脈阻塞性疾病的可能性，若證實時，應停用 ambrisentan。

#### 6.5. 胚胎胎兒毒性

在懷孕期間使用 ambrisentan 會造成胎兒傷害，故懷孕期間禁止使用 ambrisentan。應告知具生育能力的婦女在開始 ambrisentan 治療之前，必須先排除懷孕的可能性，之後亦應透過可靠的避孕措施來避孕並且每月驗孕一次 (參見禁忌、懷孕與授乳)。

#### 6.6. 賦形劑

Ambrisentan 5 毫克與 10 毫克錠劑含有偶氮著色劑 Allura 食用紅色 AC 鋁麗基(E129)，此成分可能會引發過敏性反應。

### 7. 懷孕與授乳

#### 7.1. 懷孕

妊娠用藥分級 X。

##### 風險摘要

在懷孕期間使用 ambrisentan 會造成胎兒傷害，故懷孕期間禁止使用 ambrisentan (參見禁忌)。以人類每日劑量 10mg 的 3.5 倍和 1.7 倍的相對曝露量對大鼠和兔子所進行的動物研究顯示，ambrisentan 具有致畸性(參見非臨床資訊)。懷孕期間使用 ambrisentan、或者 ambrisentan 治療期間懷孕，均應告知病人 ambrisentan 對胎兒之風險 (參見禁忌、非臨床資訊)。

##### 動物數據

以大鼠每日口服劑量 $\geq 15$  mg (AUC 51.7 h $\cdot\mu$ g/mL)和兔子每日口服劑量 $\geq 7$  mg (24.7 h $\cdot\mu$ g/mL)所進行的動物研究顯示，ambrisentan 具有致畸性。這些劑量相對於人類每日劑量 10mg (AUC 14.8 h $\cdot\mu$ g/mL)約為 3.5 倍和 1.7 倍，研究並未採用較低劑量。在這兩種動物中都曾觀察到下顎、硬顎及軟顎畸形、心臟與大血管畸形、以及無法形成胸腺及甲狀腺的現象。

一項以大鼠進行的臨床前研究顯示，對母鼠從懷孕後期開始投予 ambrisentan 直到斷奶之後，新生仔鼠的存活率會降低(中劑量及高劑量)，仔鼠的睪丸大小與生育力也會受到影響(高劑量)。以毫克/毫米<sup>2</sup>為比較基礎，試驗劑量相當於人類平均體重 70 公斤最高口服劑量(10 毫克)的 17 倍、51 倍與 170 倍(依據 mg/kg:m<sup>2</sup>計算)。

#### 7.2. 授乳

目前並不確知 ambrisentan 是否會分泌進入人類的乳汁。不建議授乳的母親使用 ambrisentan。

#### 7.3. 生育力

對雄性動物長期投予 ERAs (包括 ambrisentan)會伴隨發生睪丸小管萎縮的現象(參見非臨床資

訊)。目前並不確知其對於男性生育力的影響。

## 8. 對駕駛及操作機械之能力的影響

目前尚無任何研究探討過 ambrisentan 對駕駛或操作機械之能力的影響。根據已知的安全性資料，一般並不認為 ambrisentan 會對這類活動造成不利的影響。

## 9. 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

Ambrisentan 主要是經由葡萄糖醛酸化的作用進行代謝，並有少部份會進行氧化代謝，氧化代謝主要是經由 CYP3A 的作用，少部份是經由 CYP2C19 的作用。

在非臨床研究中，ambrisentan 在臨床相關濃度下並不會抑制或誘導第 I 或第 II 階段之藥物代謝酶的作用，這表示 ambrisentan 促使經由這些途徑代謝之藥物的特性發生改變的可能性極低。

曾對健康志願者研究過 ambrisentan 對 CYP3A4 的活性產生誘導作用的可能性，結果顯示 ambrisentan 並不會對 CYP3A4 同功酶產生誘導作用。

在健康志願者中，穩定合併投予 ambrisentan 和 cyclosporine A (P-醣蛋白[P-gp]與有機陰離子運輸多肽[OATP]的抑制劑)會使 ambrisentan 的曝藥量升高 2 倍，因此，與 cyclosporine A 併用時，ambrisentan 的劑量應限制於 5 毫克每日一次(參見劑量與用法)。Ambrisentan 對 cyclosporine A 的曝藥量並不會造成任何具臨床關聯性的影響(參見藥物動力學特性，代謝)。

穩定投予的 ketoconazole (強效的 CYP3A4 抑制劑)並不會使 ambrisentan 的曝藥量出現具臨床意義的升高現象(參見藥物動力學特性，代謝)。

在健康志願者中，與 rifampin (OATP 的抑制劑、CYP3A 和 2C19 的強效誘導劑、以及 P-gp 和 uridine-diphospho-glucuronosyltransferases [UGT]的誘導劑)合併投予時，在剛開始投藥之後，ambrisentan 的曝藥量會短暫升高(約 2 倍)。不過，到第 7 天時，穩定投予的 rifampin 對 ambrisentan 的曝藥量已無任何臨床相關影響。與 rifampin 併用時，並不須調整 ambrisentan 的劑量(參見藥物動力學特性，代謝)。

針對 PAH 病人所進行的臨床研究顯示，將 ambrisentan 與 omeprazole (CYP2C19 的抑制劑)合併投予並不會明顯影響 ambrisentan 的藥物動力學。

在健康志願者中，將 ambrisentan 與磷酸二酯酶抑制劑(sildenafil 或 tadalafil, 兩者皆為 CYP3A4 的受質)合併投予並不會對磷酸二酯酶抑制劑或 ambrisentan 的藥物動力學造成明顯的影響(參見藥物動力學特性，代謝)。

一項針對健康受試者所進行的臨床研究顯示，穩定投予 10 毫克的 ambrisentan 並不會對複方口服避孕藥之 ethinyl estradiol 與 norethindrone 成分的單劑藥物動力學造成明顯的影響(參見藥物動力學特性，代謝)。根據此項藥物動力學研究，一般並不認為 ambrisentan 會對主成分為雌激素或黃體素之避孕藥的曝藥量造成明顯的影響。

一項健康者研究顯示，ambrisentan 對 warfarin 的穩定狀態藥物動力學與抗凝血活性並無任何影響(參見藥物動力學特性，代謝)。Warfarin 對 ambrisentan 的藥物動力學也不會造成任何具

臨床意義的影響。此外，在針對 PAH 病人所進行的臨床研究中，ambrisentan 對 warfarin 類抗凝血劑的每週劑量、凝血酶原時間(PT)及國際標準化比值(INR)皆無任何整體性的影響。

體外試驗顯示，ambrisentan 對 P-gp 所媒介的 digoxin 排出作用並無任何抑制作用，並且是 P-gp 媒介性排出作用的受質。其他以大鼠及人類肝細胞所進行的體外試驗中，沒有證據顯示 ambrisentan 會抑制牛磺膽酸鈉共運蛋白(NTCP)、有機陰離子輸出幫浦(OATP)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)及多重抗藥相關蛋白-2 (MRP2)的作用。研究中使用人類運送基因進行的細胞株轉染在分離的肝細胞中有一致的結果顯示，於濃度 100  $\mu$ M 以下，ambrisentan 不會抑制 P-gp、乳癌接受器蛋白(BCRP)、MRP2 或 BSEP。在這些體外試驗中，ambrisentan 對 OATP1B1、OATP1B3 以及 IC50 值為 47  $\mu$ M、45  $\mu$ M 和大約 100  $\mu$ M 的牛磺膽酸鈉共運蛋白(NTCP)表現出弱性抑制。以大鼠肝細胞所進行的體外試驗也顯示，ambrisentan 不會誘導 P-gp、BSEP 或 MRP2 蛋白質增生。

在健康志願者中，穩定投予的 ambrisentan 並不會對 digoxin (P-gp 的受質)的單劑藥物動力學造成任何具臨床關聯性的影響。

## 10. 不良作用

### 10.1. 主軸臨床研究的經驗

在臨床試驗期間曾針對超過 480 位 PAH 病人評估過 ambrisentan 的安全性。源自臨床試驗資料的藥物不良反應(ADRs)皆依系統器官類別及發生頻率列舉於下。發生頻率經安慰劑校正後的定義包括常見( $\geq 1/100$  但  $< 1/10$ )及少見( $\geq 1/1000$  但  $< 1/100$ )。以臨床試驗經驗為依據的不良反應發生頻率類別可能無法反映一般臨床實務期間所見之不良反應的發生頻率。

#### 血液與淋巴系統疾患

常見：貧血(血紅素及/或血容比降低)

#### 免疫系統疾患

少見：過敏(如血管性水腫、皮疹)

#### 神經系統疾患

常見：頭痛

#### 心臟疾患

常見：心悸

#### 血管疾患

常見：潮紅

#### 呼吸道、胸腔及縱膈疾患

常見：鼻塞、鼻竇炎、鼻咽炎

在使用 ambrisentan 治療期間，鼻塞的發生率與劑量有關。

#### 胃腸疾患

常見：腹痛、便秘

### 全身性疾患與投藥部位症狀

常見：體液滯留、周邊水腫

### 10.2. 長期臨床試驗的使用經驗

針對超過500位PAH病人評估過ambrisentan的長期使用安全性(超過3個月),不良反應的發生頻率未經安慰劑校正後的定義包括非常常見( $\geq 1/10$ )及常見( $\geq 1/100$ 但 $< 1/10$ )。

### 血液與淋巴系統疾患

非常常見：貧血(血紅素及/或血容比降低)

### 免疫系統疾患

常見：過敏(包含藥物過敏)

### 神經系統疾患

非常常見：暈眩、頭痛

### 心臟疾患

非常常見：心悸

### 血管疾患

非常常見：潮紅(包含熱潮紅)

### 呼吸道、胸腔及縱膈疾患

非常常見：鼻塞、鼻竇炎、鼻咽炎，呼吸困難(包含運動性呼吸困難)

### 胃腸疾患

非常常見：腹痛(包含上腹和下腹)、噁心

常見：嘔吐、便秘

### 皮膚與皮下組織疾患

常見：疹子(包含紅疹，廣泛性疹，斑疹，丘疹，搔疹)

### 全身性疾患與投藥部位症狀

非常常見：疲倦、體液滯留(包含體液過多)、周邊水腫

常見：虛弱

### 眼部疾患

常見：視力損害(包含視力模糊)

### 10.3. 上市後的使用經驗

除了在臨床研究中發現的不良反應之外，在 ambrisentan 的核准後使用期間亦曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由人數不明的族群主動通報而得，因此無法估算其發生頻率。

### 血液與淋巴系統疾患

不明：須輸血治療的貧血

## 心臟疾患

不明：心臟衰竭(與體液滯留相關)

## 血管疾患

不明：低血壓

## 肝膽疾患

常見：肝臟轉胺酶升高

少見：肝功能受損、自體免疫性肝炎(參見特殊警語及使用時的特別注意事項)

曾有在使用 ambrisentan 治療期間發生自體免疫性肝炎(包括自體免疫性肝炎惡化的病例)及不明原因之肝功能受損的病例報告。

## **11. 過量**

### **11.1. 症狀與徵兆**

在健康志願者中，單劑 50 及 100 毫克的劑量(為最高建議劑量的 5 至 10 倍)曾伴隨發生頭痛、潮紅、暈眩、噁心及鼻塞的反應。由於其作用機轉，ambrisentan 過量也可能會造成低血壓。

### **11.2. 治療**

對發生明顯低血壓的病例，可能須進行積極的心血管支持性治療。目前並無特定的解毒劑。

## **12. 藥理學特性**

### **12.1 藥效學特性**

一項第 2 期研究(n=29)曾針對 PAH 病人評估開始治療前及治療 12 週後的侵入性血液動力學參數。在合併的 ambrisentan 治療組中，使用 ambrisentan 治療會導致平均心臟指數明顯升高(+0.3 升/分鐘/米<sup>2</sup>；95% CI：0.15 至 0.51；p<0.001)、平均肺動脈壓降低(-5.2 mmHg；95% CI：-7.6 至 -2.9；p<0.001)及平均肺血管阻力降低(-2.8 mmHg/升/分鐘；95% CI：-3.8 至 -1.8；p<0.001)。

在 PAH 病人中，血液動力學與 6 分鐘步行距離(6MWD)獲得改善時會同時出現 B 型利鈉肽(BNP)降低的現象。針對兩項第 3 期安慰劑對照性研究之結果所進行的合併分析顯示，在接受 ambrisentan 治療 12 週的病人中，血中 BNP 的濃度有降低的現象。在安慰劑組中，血中 BNP 濃度的幾何平均值升高了 11%，而 2.5 毫克組則降低了 29%，5 毫克組降低了 30%，10 毫克組降低了 45% (各劑量組的 p 值皆為<0.001)。第 12 週時的觀察結果顯示，BNP 的變化與 WHO 功能分級的改善結果之間有正向的關聯性。

#### **12.1.1. 作用機轉**

Ambrisentan 是一種具口服活性的丙酸類 ET<sub>A</sub> 選擇性內皮素接受體拮抗劑(ERA)。內皮素在 PAH 的病理生理學中扮演著重要的角色。

- Ambrisentan 可阻斷 ET<sub>A</sub> 亞型接受體(主要分布於血管平滑肌細胞及心肌細胞)。這會使由內皮素所媒介的次級信使系統(second messenger system)活化作用受到抑制，該系統活化會導致血管收縮及平滑肌細胞增生。
- 一般認為，ambrisentan 對 ET<sub>A</sub> 接受體的選擇性高於 ET<sub>B</sub> 可保留由 ET<sub>B</sub> 接受體所媒介的血管擴張素(一氧化氮及前列環素)生成作用。

## 12.1.2. 療效/臨床研究

### 12.1.2.1 治療肺動脈高血壓

已完成兩項針對 393 名 PAH 病人所進行的 12 週、第 3 期、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組的多中心療效與安全性研究。除了 ambrisentan 的劑量與研究中心的地理位置外，這兩項試驗的設計完全相同。第一項研究所選用的劑量為每日 5 及 10 毫克(192 名受試者)，第二項研究則是評估每日 2.5 及 5 毫克的劑量(202 名受試者)。這兩項研究都是將 ambrisentan 或安慰劑加入既有的治療當中，既有的治療可能包括合併使用下列藥物：抗凝血劑、利尿劑、鈣離子通道阻斷劑或 digoxin。主要的研究評估指標為 6 分鐘步行距離(6MWD)。此外，在療效方面也評估了發生臨床惡化的時間、WHO 功能分級、呼吸困難及 SF-36 健康調查問卷。

病人皆患有原發性或遺傳性 PAH (64%)，或是患有與結締組織疾病(32%)、HIV 感染(3%)或使用 anorexigen (1%)相關的 PAH。並無任何病人患有與先天性心臟病相關的 PAH。

病人在基礎期時都有 WHO 功能分級第 I (2%)、II (38%)、III (55%)或第 IV 級(5%)的症狀。病人的平均年齡為 50 歲，有 79%的病人為女性。

最快在開始使用 ambrisentan 治療 4 週後即可觀察到 6MWD 增加的現象，並且在治療 12 週後可觀察到劑量反應關係。AMB-321 研究的結果顯示，每日口服一次 5 毫克及 2.5 毫克的 ambrisentan 分別可使經安慰劑校正後的 6MWD 改善 59.4 公尺( $p < 0.001$ )及 32.3 公尺( $p = 0.022$ )。同樣地，AMB-320 研究的結果也顯示，每日口服一次 10 毫克及 5 毫克的 ambrisentan 分別可使經安慰劑校正後的 6MWD 改善 51.4 公尺( $p < 0.001$ )及 30.6 公尺( $p = 0.008$ )。

表 和基礎值相較之 6 分鐘行走距離的變化(公尺)

	AMB-320			AMB-321		
	安慰劑 (N=67)	5毫克 (N=67)	10毫克 (N=67)	安慰劑 (N=65)	2.5毫克 (N=64)	5毫克 (N=63)
基礎值	342 ± 73	340 ± 77	342 ± 78	343 ± 86	347 ± 84	355 ± 84
和基礎值相比較的平均變化	-8 ± 79	23 ± 83	44 ± 63	-10 ± 94	22 ± 83	49 ± 75
以安慰劑修正後的和基礎值相比較的平均變化	-	31	51	-	32	59
以安慰劑修正後的和基礎值相比較的中位變化	-	27	39	-	30	45
p值 <sup>a</sup>	-	0.008	<0.001	-	0.022	<0.001

平均值 ± 標準偏差

a. p 值為在第 12 週時利用 Wilcoxon 等級總和檢定法對 ambrisentan 與安慰劑進行比較的結果，並將病人依原發性或遺傳性 PAH 病人與非原發性非遺傳性 PAH 病人分層。

在這兩項研究中，就各個不同的 ambrisentan 劑量而言，使用 ambrisentan 治療都可使 6 分鐘行走距離獲得明顯的改善，且改善程度會隨劑量的增加而提高。在使用 ambrisentan 治療 4 週後即可觀察到 6 分鐘行走距離增加的現象，在治療 12 週之後並可觀察到其劑量-反應關係。使用 ambrisentan 治療後的行走距離改善程度在老年病人(≥65 歲)中小於較年輕的病人，在續發性 PAH 病人中的改善程度也要小於原發性或遺傳性 PAH 的病人。這類子群分析的結果必

須謹慎解釋。

目前未知低谷藥物濃度下之ambrisentan對行走距離的影響。由於在臨床試驗中僅研究過每日一次的給藥方式，因此目前尚不知以較高投藥頻率投予ambrisentan的療效與安全性。如果病人的運動能力無法維持一整天，應考慮使用其他已研究過較高投藥頻率的PAH藥物治療。

在這兩項第3期安慰劑對照研究中，發生臨床惡化的時間(疾病惡化的指標)乃是一個關鍵的次要評估指標。PAH發生臨床惡化之時間定義為首度發生下列事件：死亡、接受肺臟移植手術、因PAH而住院治療、接受心房中隔切開手術、因添加其他的PAH藥物治療而退出研究、或是因早期排除而退出研究。早期排除的定義為符合兩項(含)以上的下列條件：6分鐘行走距離減少20%；WHO功能分級升高；右心衰竭惡化；心臟、肝臟或腎臟衰竭快速惡化；或出現頑固性收縮性低血壓。以log-rank檢定法比較合併之ambrisentan治療組與安慰劑組的結果顯示，在接受ambrisentan治療的受試者中，發生PAH臨床惡化的時間有明顯延後的現象( $p < 0.001$ )。此外，風險比率為0.29 (95% CI: 0.14 至 0.59)，這表示接受ambrisentan治療的受試者在12週治療期間發生臨床惡化的機率較接受安慰劑治療者降低了71%。在AMB-320研究中比較合併之ambrisentan治療組與安慰劑組的結果並未顯示發生PAH臨床惡化的時間有具統計意義的差異( $p=0.214$ )。在AMB-321研究中和安慰劑組相比較，合併之ambrisentan治療組發生PAH臨床惡化的時間有明顯延後的現象( $p < 0.001$ )。

在AMB-321研究中第12週時，合併ambrisentan治療組的BDI(基礎呼吸困難指數)有具臨床關聯性的較安慰劑組改善的現象。此改善效果具有統計意義(以安慰劑修正之BDI=-1.1； $p=0.019$ )。

### PAH的長期治療

納入第3期研究的受試者都符合延伸研究的納入條件。針對在第3期安慰劑對照研究及其開放性延伸研究中接受ambrisentan治療之受試者(N=383)所進行的長期追蹤結果顯示，1年後有93% (95% CI: 90.9至95.9)的受試者仍然存活(Kaplan-Meier估算法)，且在仍繼續使用ambrisentan治療的受試者中有91% (287/314)係接受ambrisentan單一療法的治療。2年之後，有85% (95% CI: 81.7至88.9)的受試者仍然存活(Kaplan-Meier估算法)，且在仍繼續使用ambrisentan治療的受試者中有83% (214/259)係接受ambrisentan單一療法的治療。3年之後，有79% (95% CI: 75.2至83.4)的受試者仍然存活(Kaplan-Meier估算法)，且在仍繼續使用ambrisentan治療的受試者中有79% (147/186)係接受ambrisentan單一療法的治療。這些未經控制的觀察結果並不能用於和未投予ambrisentan的研究組進行比較，也不能用於判定ambrisentan對死亡率的長期影響。

#### **12.1.2.2 對原發性肺纖維變性不具治療效益並會使住院率升高**

曾針對492名原發性肺纖維變性(IPF)病人(ambrisentan組N=329，安慰劑組N=163)(其中有11%患有續發性肺動脈高血壓(WHO第3類))進行過一項研究，但這項研究因無法達到主要的療效評估指標而提早終止。

在這項研究中，病人以2:1的比例隨機分組後分別接受ambrisentan或安慰劑的治療。在ambrisentan組中有90個(27%)發生IPF惡化(包括因呼吸道疾患而住院治療的病例)或死亡的病例，在安慰劑組中則有28個病例(17%)。

針對主要評估指標進行評估的結果顯示，在ambrisentan組中，因呼吸道疾患而住院治療、死亡及呼吸功能減弱的病人比例都要高於安慰劑組。

因此，ambrisentan禁用於併有或未併有續發性肺動脈高血壓的IPF病人。

## 12.2. 藥物動力學特性

### 12.2.1. 吸收

Ambrisentan 會迅速被吸收進入體內。不論是在空腹或進食狀態下服藥，通常都可於口服給藥後 1.5 小時左右達到最高血中濃度( $C_{max}$ )。在治療劑量範圍內，其  $C_{max}$  及血中濃度曲線下面積 (AUC)都會與劑量成比例升高。通常在重複投藥 4 天後便會達到穩定狀態。

一項對健康志願者於空腹狀態下或進用高脂食物時投予 ambrisentan 的食物影響研究顯示， $C_{max}$  會下降 12%，而 AUC 則維持不變。這種尖峰濃度下降的現象並不具臨床意義，因此 ambrisentan 可與食物併服亦可空腹服用。

### 12.2.2. 分佈

Ambrisentan 會與血漿蛋白高度結合。Ambrisentan 的體外血漿蛋白結合率平均為 98.8%，且在 0.2-20 微克/毫升的範圍內並不受濃度的影響。Ambrisentan 主要會與白蛋白結合(96.5%)，另有少部分會與  $\alpha 1$  酸性糖蛋白結合。

在男性和女性的平均血液/血漿比例分別為 0.57 與 0.61 時，ambrisentan 分佈進入紅血球的數量很少。

### 12.2.3. 代謝

Ambrisentan 會經由數種 UGT 酵素(UGT1A9S、UGT2B7S 與 UGT1A3S)的作用被葡萄糖醛酸化而形成 ambrisentan-glucuronide。Ambrisentan 也會進行氧化代謝，主要是經由 CYP3A4 的作用，並有少部分會經由 CYP3A5 與 CYP2C19 的作用氧化，氧化後會形成 4-hydroxymethyl ambrisentan，之後會再進一步經由葡萄糖醛酸化的作用形成 4-hydroxymethyl ambrisentan-glucuronide。在血漿中，4-hydroxymethyl ambrisentan 的 AUC 約相當於原型 ambrisentan 之 AUC 的 4%。此外，4-hydroxymethyl ambrisentan 對人體  $ET_A$  接受體的結合親和力要比 ambrisentan 弱了 100 倍以上。因此，一般並不認為 4-hydroxymethyl ambrisentan 會有助於 ambrisentan 的藥理活性。

使用大鼠及人類肝細胞培養物所進行的體外試驗顯示，ambrisentan 是肝細胞輸入性運輸蛋白 OATP 及排出性運輸蛋白 P-gp 的可能受質，但不是肝細胞輸入性牛磺膽酸鈉共運蛋白(NTCP)或排出性膽鹽輸出幫浦(BSEP)的可能受質。

體外試驗的資料指出，ambrisentan 在濃度達到 300 $\mu$ M 下沒有明顯的抑制 UGT1A1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 或細胞色素 P450 酵素 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4。其他使用人類運送基因進行的細胞株轉染的體外試驗也顯示，於濃度 100  $\mu$ M 以下，ambrisentan 並不會抑制 P-gp、BCRP、MRP2 或 BSEP。在體外試驗中，ambrisentan 對 OATP1B1、OATP1B3 以及 IC<sub>50</sub> 值為 47  $\mu$ M、45  $\mu$ M 和大約 100  $\mu$ M 的牛磺膽酸鈉共運蛋白(NTCP)表現出弱性抑制。使用大鼠及人類肝細胞進行的體外試驗中，沒有證據顯示 ambrisentan 會抑制 NTCP、OATP、BSEP 和 MRP2。此外，在大鼠肝細胞中，ambrisentan 不會誘導 MRP2、P-gp 或 BSEP 蛋白質增生作用。綜觀上述，在體外試驗中顯示，ambrisentan 在臨床治療相關的濃

度下，並不會在 UGT1A1、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 或細胞色素 P450 酵素 1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 產生作用，或經由 BSEP、BCRP、P-gp、MRP2、OATP1B1/3 及在臨床治療相關濃度下之 NTCP 傳輸。

曾對健康志願者研究過重複投予 cyclosporine A (100-150 毫克每日兩次)對 ambrisentan (5 毫克每日一次)之穩定狀態藥物動力學的影響，以及重複投予 ambrisentan (5 毫克每天一次)對 cyclosporine A (100-150 毫克每日兩次)之穩定狀態藥物動力學的影響。在投予多重劑量之 cyclosporine A 的情況下，ambrisentan 的  $C_{max}$  與  $AUC_{(0-\tau)}$  會升高(分別會升高 48% 及 121%)。基於這些變化，與 cyclosporine A 併用時，ambrisentan 的劑量應限制於 5 毫克每日一次(參見劑量與用法)。不過，多重劑量的 ambrisentan 對 cyclosporine A 的曝藥量並不會造成任何具臨床關聯性的影響，因此不須調整 cyclosporine A 的劑量。

曾對 16 名健康志願者研究過重複投予 ketoconazole (400 毫克每日一次)對單劑 10 毫克 ambrisentan 之藥物動力學的影響。Ambrisentan 的曝藥量評估指標  $AUC_{(0-inf)}$  和  $C_{max}$  分別上升了 35% 和 20%。這種曝藥量的變化不太可能具有任何臨床關聯性，因此，ambrisentan 可以與 ketoconazole 併用。根據此項研究的結果，與 CYP3A 抑制劑併用時，不須調整 ambrisentan 的劑量。

曾對健康志願者研究過急性投予和重複投予 rifampin (600 毫克每日一次)對 ambrisentan (10 毫克每日一次)之穩定狀態藥物動力學的影響。在剛開始投予 rifampin 之後，ambrisentan 的  $AUC_{(0-\tau)}$  有短暫升高的現象(在投予第一劑和第二劑 rifampin 後分別上升了 87% 與 79%)。不過，到第 7 天時，在投予多重劑量的 rifampin 之後，對 ambrisentan 已無任何臨床相關影響。與 rifampin 併用時，並不須調整 ambrisentan 的劑量。

曾對 19 名健康志願者研究過連續 7 天投予 sildenafil (20 毫克每日 3 次)對單劑 ambrisentan 之藥物動力學的影響，以及連續 7 天投予 ambrisentan (10 毫克每日一次)對單劑 sildenafil 之藥物動力學的影響。在與 ambrisentan 合併投予之後，除了 sildenafil 的  $C_{max}$  上升 13% 之外，sildenafil、N-desmethyl-sildenafil 及 ambrisentan 的藥物動力學參數都沒有任何其他的變化。這種 sildenafil 的  $C_{max}$  略微升高的現象並未被認定為具有臨床關聯性。

在接受 tadalafil (40 毫克每日一次)的健康志願者中，合併投予單劑 ambrisentan (10 毫克)並不會對 ambrisentan 或其代謝物(4-hydroxymethyl ambrisentan)的藥物動力學造成任何臨床相關影響。同樣地，單劑 tadalafil (40 毫克)的藥物動力學也不會因投予多重劑量的 ambrisentan (10 毫克每日一次)而受到影響。

曾對健康的女性志願者研究過連續 12 天投予 ambrisentan (10 毫克每日一次)對單劑口服避孕藥(含有 norethindrone 1 毫克與 ethinyl estradiol 35 微克)之藥物動力學的影響。Ethinyl estradiol 的  $C_{max}$  與  $AUC_{(0-\infty)}$  有略為下降的現象(分別下降了 8% 與 4%)，norethindrone 的  $C_{max}$  與  $AUC_{(0-\infty)}$  則有略為上升的現象(分別上升了 13% 與 14%)。Ethinyl estradiol 或 norethindrone 之曝藥量方面的這些變化都相當輕微，且不太可能具有臨床意義。

曾對 20 名健康志願者研究過穩定狀態之 ambrisentan (10 毫克每日一次)對單劑 warfarin (25 毫克)之藥物動力學及藥效學的影響，評估的指標為凝血酶原時間(PT)與國際標準化比值(INR)。

Ambrisentan 對 warfarin 的藥物動力學與藥效學並無任何臨床相關影響。同樣地，與 warfarin 併用也不會影響 ambrisentan 的藥物動力學。

曾對 15 名健康受試者研究過重複投予 ambrisentan (10 毫克)對單劑 digoxin 之藥物動力學的影響。多重劑量的 ambrisentan 會使 digoxin 的  $AUC_{0-last}$  及低谷濃度略為上升，並會使 digoxin 的  $C_{max}$  上升 29%。在投予多重劑量之 ambrisentan 的情況下所觀察到的 digoxin 曝藥量上升的現象並未被認定為具有臨床關聯性，因此不須調整 ambrisentan 的劑量。

#### 12.2.4. 排除

在經過肝臟代謝及/或肝外代謝之後，ambrisentan 和其代謝物主要會經由膽汁排出體外。在糞便中可檢出相當於 40% 之劑量的原形 ambrisentan，以及相當於 21% 之劑量的 4-hydroxymethyl ambrisentan。口服給藥之後，約有 22% 的投予劑量可於尿液中檢出，其中有 3.3% 為原形的 ambrisentan，其餘則為葡萄糖醛酸代謝物。在健康志願者中，穩定狀態的血漿排除半衰期為 13.6 至 16.5 小時，在 PAH 病人中則為 12.9 至 17.9 小時。

#### 12.2.5. 特殊族群的藥物動力學

##### 12.2.5.1. 年齡與性別

根據一項針對健康志願者及 PAH 病人所進行之族群藥物動力學分析的結果，ambrisentan 的藥物動力學並不會因性別或年齡而受到明顯的影響(參見劑量與用法)。

##### 12.2.5.2. 肝功能受損

目前尚未對嚴重肝功能受損或肝臟轉胺酶出現具臨床意義之升高現象的病人研究過 ambrisentan 的藥物動力學。不過，由於 ambrisentan 的主要代謝途徑為葡萄糖醛酸化，並有少部份會進行氧化代謝，最後則會經由膽汁排除，一般認為肝功能受損可能會升高 ambrisentan 的曝藥量( $C_{max}$  與 AUC)。目前尚未評估過這種影響的程度，以及是否會對安全性與療效造成任何影響。ambrisentan 並不建議用於中度肝功能受損的病人並禁止用於重度肝功能受損的病人。

根據以接受 ambrisentan 治療之臨床試驗受試者的藥物動力學資料為基礎而建立的最終族群藥物動力學模型，ambrisentan 的 CL/F 與肝功能(評估指標為總膽紅素)之間有明顯的關聯性。不過，總膽紅素的變化程度相對極小。

##### 12.2.5.3. 腎功能受損

目前尚未對腎功能受損的病人研究過 ambrisentan 的藥物動力學。不過，由於 ambrisentan 經由腎臟代謝及排除的量微乎其微，因此腎功能受損不太可能會使 ambrisentan 的曝藥量明顯升高。

根據以接受 ambrisentan 治療之臨床試驗受試者的藥物動力學資料為基礎而建立的最終族群藥物動力學模型，ambrisentan 的 CL/F 與腎功能(評估指標為肌酸酐廓清率( $Cl_{cr}$ ))之間有明顯的關聯性。不過，ambrisentan 之廓清率的變化程度相對並不大，因此不太可能具有臨床關聯性。

### 13. 非臨床資訊

致畸性乃是 ERAs 類藥物的共通作用。曾對大鼠及兔子於懷孕第 6-17 天口服給藥，然後評估 ambrisentan 對胚胎-胎兒發育的影響。這兩種動物在所有的劑量下都一致出現下顎、舌頭及/

或上顎方面的變異。此外，在大鼠的研究中顯示，可能會增加心室中隔缺損、大血管缺損、甲狀腺與胸腺異常、基蝶骨鈣化、以及位於膀胱左側而非右側之臍動脈閉鎖之發生率。

曾在一系列的體內及體外研究中評估過 ambrisentan 的遺傳毒性。以哺乳動物細胞所進行的體外試驗顯示，ambrisentan 在高濃度下具有染色體誘裂性。Ambrisentan 在細菌試驗中並不會引發基因突變，且在兩項齧齒類動物體內研究中均無任何證據顯示具有遺傳毒性。

在對大鼠和小鼠連續 2 年每天口服給藥的研究中，並無任何證據顯示具有致癌性。僅在投予最高劑量的公大鼠中有乳腺纖維腺瘤(一種良性腫瘤)發生率小幅上升的現象。

對齧齒類動物長期投予 ERAs 會伴隨發生睪丸小管萎縮及不孕。在對公大鼠投予 ambrisentan 的口服給藥生育力研究中曾觀察到睪丸小管萎縮的現象。在精蟲計數、精蟲活動力、交配能力或生育力方面皆未發現任何具一致性的影響。在以大鼠和小鼠所進行的重複給藥研究中也曾觀察到睪丸小管萎縮的現象(病灶性/多重病灶性或瀰漫性)。不過，在長達 39 週且曝藥量為人類曝藥量之 35 倍(以 AUC 為比較基礎)的犬類研究中，並未觀察到任何睪丸相關變化。

在長期投予 ambrisentan 及其他 ERAs 的齧齒類動物及犬類(程度較輕)中，曾發現發炎反應及鼻腔上皮及/或鼻甲方面的變化。

在年幼大鼠於出生後第 7 到 26、36 或 62 天，每日口服給予 ambrisentan 相當於人類小兒(9 到 15 歲) 10 毫克的 1.8 到 7.0 倍暴露劑量(根據 AUC)的實驗中，在發生呼吸音、呼吸中止與缺氧現象之後，有觀察到腦重量下降 3 到 8% 的情形，但形態或神經行為上並無改變。尚未確立此發現與小兒族群的臨床關聯性。然而，嬰幼兒(0 到 3 歲)會發生口咽轉位，這種因機械式阻斷使呼吸中止所造成的缺氧，對於該階段的幼兒是一潛在風險。(見兒童與青少年的建議劑量)。

## 14. 藥劑學特性

### 14.1. 賦形劑

#### 錠核

交聯羧甲基纖維素鈉  
單水乳糖  
硬脂酸鎂  
微晶纖維素

#### 膜衣

FD&C 食用紅色 40 號鋁麗基[僅 5 毫克與 10 毫克錠劑]  
卵磷脂(大豆) USNF  
聚乙二醇/PEG 3350  
聚乙烯醇(局部水解)  
滑石粉  
二氧化鈦

### 14.2. 不相容性

不適用。

#### **14.3. 貯架期**

5毫克與10毫克錠劑：有效期限標示於包裝上。

#### **14.4. 特殊貯存注意事項**

不需任何特殊貯存條件。請存放於 30°C (86°F)以下的環境；攜帶外出時允許接觸 15-30°C (59-86°F)的溫度[參見 USP 的控制室溫說明]。

#### **14.5. 容器的材質與內容物**

HDPE塑膠瓶裝

鋁箔盒裝

#### **14.6. 特殊處置注意事項**

無特殊要求。

版本編號: CCDS 17

版本日期: 2020年8月17日

製造廠: Patheon Inc.

廠址: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada

藥商: 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址: 台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單): 裕利股份有限公司

廠址: 桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

©2021 GSK group of companies or its licensor.