

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obložene tablete  
Ambrisentan AOP 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Ambrisentan AOP 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ambrisentana.

#### Ambrisentan AOP 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ambrisentana.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

#### Ambrisentan AOP 5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži približno 47,5 mg laktoze (u obliku hidrata), približno 0,14 mg lecitina (soja) (E322) i približno 0,02 mg boje *Allura red AC Aluminium Lake* (E129).

#### Ambrisentan AOP 10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži približno 95 mg laktoze (u obliku hidrata), približno 0,21 mg lecitina (soja) (E322) i približno 0,41 mg boje *Allura red AC Aluminium Lake* (E129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

#### Ambrisentan AOP 5 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičasta, četvrtasta, konveksna, filmom obložena tableta s utisnutim „5“ na jednoj strani i ravna na drugoj strani s nominalnom dužinom/širinom od približno 5,9 mm.

#### Ambrisentan AOP 10 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, duguljasta, bikonveksna, filmom obložena tableta s utisnutim „10“ na jednoj strani i ravna na drugoj strani s nominalnom dužinom od približno 11,1 mm i širinom od približno 5,6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ambrisentan AOP je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u funkcionalni razred II do III, što uključuje i primjenu u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost je pokazana u idiopatskom PAH-u (IPAH) i u PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva.

Ambrisentan AOP je indiciran za liječenje adolescenata i djece (u dobi od 8 do manje od 18 godina) s PAH-om klasificiranim prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u funkcionalni razred II do III, što uključuje i primjenu u kombiniranom liječenju. Djelotvornost je pokazana u IPA-u, obiteljskom, korigiranom kongenitalnom te u PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva (vidjeti dio 5.1).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

### Doziranje

#### *Monoterapija ambrisentanom*

Ambrisentan AOP se uzima peroralno u početnoj dozi od 5 mg jednom na dan, koja se može povećati na 10 mg na dan, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

#### *Ambrisentan u kombinaciji s tadalafilom*

Kada se primjenjuje u kombinaciji s tadalafilom, dozu lijeka Ambrisentan AOP treba titrirati do 10 mg jednom na dan.

U kliničkom ispitivanju, bolesnici su primali 5 mg ambrisentana na dan tijekom prvih 8 tjedana, nakon čega se doza titrira do 10 mg, ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 5.1). Kod primjene u kombinaciji s tadalafilom, liječenje bolesnika započelo je dozom od 5 mg ambrisentana i 20 mg tadalafila. Ovisno o podnošljivosti, doza tadalafila se povećala na 40 mg nakon 4 tjedna, a doza ambrisentana na 10 mg nakon 8 tjedana. To je provedeno u više od 90% bolesnika. Doze su se mogle i smanjiti ovisno o podnošljivosti.

Ograničeni broj podataka upućuje da nagli prekid liječenja ambrisentanom nije povezan s ponovnim pogoršanjem PAH-a.

#### *Ambrisentan u kombinaciji s ciklosporinom A*

U odraslih, kada se daje zajedno sa ciklosporinom A, doza ambrisentana ne smije prelaziti 5 mg jednom dnevno, a bolesnikovo stanje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### *Pedijatrijski bolesnici u dobi od 8 do manje od 18 godina*

##### *Monoterapija ambrisentanom ili u kombinaciji s drugim terapijama za PAH*

Ambrisentan AOP treba uzimati peroralno prema režimu doziranja opisanom u nastavku:

Tjelesna težina (kg)	Inicijalna doza uz doziranje jednom dnevno (mg)	Naknadna titracija doze uz doziranje jednom dnevno (mg) <sup>a</sup>
≥50	5	10
≥35 do <50	5	7,5*
≥20 do <35	2,5*	5

<sup>a</sup> = ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dio 5.1)  
\* Za doze koje zahtijevaju jačinu od 2,5 mg ili 7,5 mg treba koristiti drugi proizvod dostupan na tržištu

#### *Ambrisentan u kombinaciji s ciklosporinom A*

U pedijatrijskih bolesnika, kada se daje zajedno sa ciklosporinom A, doza ambrisentana u bolesnika tjelesne težine ≥ 50 kg ne smije prelaziti 5 mg jednom dnevno, a u bolesnika tjelesne težine ≥ 20 kg do < 50 kg ne smije prelaziti 2,5<sup>1</sup> mg jednom dnevno. Bolesnikovo stanje treba pažljivo pratiti (vidjeti

dijelove 4.5 i 5.2).

### Posebne populacije

#### Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

#### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Postoji ograničeno iskustvo primjene ambrisentana u pojedinaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min); terapiju treba započeti oprezno u ovoj podskupini, a naročito treba paziti ako se doza ambrisentana poveća na 10 mg.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena ambrisentana nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre (sa ili bez ciroze). Za očekivati je da bi oštećenje jetre moglo povećati izloženost ambrisentanu ( $C_{max}$  i AUC) jer su glavni putevi metaboliziranja ambrisentana glukuronidacija i oksidacija s naknadnom eliminacijom putem žuči. Zbog toga se terapija ambrisentanom ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim povišenjem jetrenih aminotransferaza (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (>3 x GGN); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ambrisentana u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka (za dostupne podatke u mladih životinja, vidjeti dio 5.3).

### Način primjene

Ambrisentan AOP je namijenjen za primjenu kroz usta. Preporučuje se tabletu progutati cijelu, a može se uzeti sa ili bez hrane. Preporučuje se ne lomiti, drobiti ni žvakati tabletu.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

U žena reproduktivne dobi, koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje jetre (sa ili bez ciroze) (vidjeti dio 4.2).

Početna vrijednost jetrenih aminotransferaza (aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT)) >3 x GGN (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Idiopatska plućna fibroza (IPF) sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 5.1).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ambrisentan nije ispitivan u dovoljnog broja bolesnika da bi se utvrdio omjer koristi i rizika u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda I prema SZO-u.

Djelotvornost ambrisentana kao monoterapije nije utvrđena u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda IV prema SZO-u. Ukoliko dođe do pogoršanja kliničkog stanja, treba razmisliti o primjeni (npr. epoprostenola) kao preporučene terapije ovog teškog stadija bolesti.

##### Jetrena funkcija

Plućna arterijska hipertenzija je povezana s abnormalnostima jetrene funkcije. Zapaženi su slučajevi koji odgovaraju autoimunom hepatitisu, uključujući moguće egzacerbacije podležeg autoimunog hepatitisa, oštećenje jetre i porast jetrenih enzima potencijalno vezan uz liječenje ambrisentanom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Stoga je potrebno prekontrolirati vrijednosti jetrenih aminotransferaza (AST i ALT) prije uvođenja ambrisentana te liječenje ne treba započinjati u bolesnika u kojih su početne vrijednosti ALT i/ili AST >3xGGN (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je pratiti znakove oštećenja jetre kod bolesnika te se preporučuje određivanje AST i ALT jednom mjesečno. Ukoliko se zabilježi trajno, neobjašnjeno, klinički značajno povišenje AST i/ili ALT ili je ono praćeno kliničkim znakovima i simptomima jetrenog oštećenja (npr. žutica), terapiju ambrisentanom treba prekinuti.

U bolesnika bez kliničkih simptoma oštećenja jetre ili žutice, ponovno uvođenje ambrisentana se može razmotriti po normalizaciji vrijednosti jetrenih enzima. Preporučuje se konzultirati hepatologa.

##### Koncentracija hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita povezano je s primjenom antagonista endotelinskih receptora, pa tako i ambrisentana. Većina takvih događaja je zabilježena tijekom prva 4 tjedna liječenja, nakon čega je došlo do stabilizacije vrijednosti hemoglobina. Srednje smanjenje od početne vrijednosti (u rasponu od 0,9 do 1,2 g/dl) u koncentracijama hemoglobina održalo se do 4 godine u liječenju ambrisentanom u dugoročnim otvorenim produžecima pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s klinički značajnom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja ambrisentanom. Preporučuje se kontrola vrijednosti hemoglobina i/ili hematokrita za vrijeme liječenja ambrisentanom, npr. nakon 1. i 3. mjeseca, te potom periodički, u skladu s kliničkom praksom. Ukoliko se zapazi klinički značajno smanjenje koncentracija hemoglobina ili hematokrita, a drugi su uzroci isključeni, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom, incidencija anemije bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 15%) u odnosu na incidenciju anemije kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (7% odnosno 11%).

##### Retencija tekućine

Tijekom primjene antagonista endotelinskih receptora (ERA, engl. *endothelin receptor antagonist*), uključujući i ambrisentan, primijećena je pojava perifernih edema. Tijekom kliničkih ispitivanja, većina je perifernih edema bila blaga do umjerena, ali oni mogu biti češći i teži u bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina. Periferni edemi prijavljeni su češće pri primjeni ambrisentana u dozi od 10 mg u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pojave retencije tekućine unutar nekoliko

tjedana od početka primjene ambrisentana, koji su u nekoliko slučajeva zahtijevali primjenu diuretika ili hospitalizaciju zbog retencije tekućine ili dekompenziranog zatajenja srca. Prethodno volumno preopterećenje potrebno je adekvatno klinički liječiti prije početka terapije ambrisentanom.

Ukoliko se razvije klinički značajna retencija tekućine za vrijeme terapije ambrisentanom, sa ili bez posljedičnog porasta tjelesne težine, potrebna je daljnja procjena kako bi se utvrdio razlog, npr. primjena ambrisentana ili podležeće zatajenje srca, te razmotriti potrebu specifičnog liječenja ili prekida terapije ambrisentanom. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom, incidencija perifernog edema bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 45%) u odnosu na incidenciju perifernog edema kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (38% odnosno 28%). Periferni edem najčešće se javljao unutar prvih mjesec dana nakon početka liječenja.

#### Žene reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Ambrisentan AOP se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. U slučaju dvojbe o primjeni pojedinih metoda kontracepcije, predlaže se konzultacija ginekologa. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

#### Plućna venookluzivna bolest

Tijekom primjene vazodilatirajućih lijekova, kao što su antagonisti endotelinskih receptora, kod bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti zabilježeni su slučajevi plućnog edema. Posljedično, ako bolesnici s PAH-om razviju akutni plućni edem tijekom terapije ambrisentanom, treba se uzeti u obzir mogućnost postojanja plućne venookluzivne bolesti.

#### Istovremena terapija drugim lijekovima

Bolesnike na terapiji ambrisentanom potrebno je pažljivo pratiti na početku terapije rifampicinom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### Pomoćne tvari

Ambrisentan AOP tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ambrisentan AOP tablete sadrže azo bojilo *Allura red AC Aluminium Lake* (E129), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Ambrisentan AOP tablete sadrže lecitin koji se dobiva iz soje. Ako je bolesnik preosjetljiv na soju, ambrisentan se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

Ambrisentan AOP tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ambrisentan ne inhibira niti inducira enzime faze I ili II metabolizma lijekova u klinički značajnim koncentracijama u *in vitro* i *in vivo* nekliničkim ispitivanjima, što sugerira malu sposobnost ambrisentana u mijenjanju svojstva lijekova koji se metaboliziraju na ovaj način.

Sposobnost ambrisentana da inducira aktivnost CYP3A4 je ispitivana u zdravih dobrovoljaca, a

rezultati upućuju na zaključak da ambrisentan nema učinka na indukciju izoenzima CYP3A4.

#### Ciklosporin A

Istovremena primjena ambrisentana i ciklosporina A u stanju dinamičke ravnoteže prouzročila je dvostruko povišenu izloženost ambrisentanu u zdravih dobrovoljaca. To je vjerojatno posljedica inhibicije transportera i metaboličkih enzima uključenih u farmakokinetiku ambrisentana od strane ciklosporina A. Stoga, doza ambrisentana kod istovremene upotrebe sa ciklosporinom A treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2). Višekratne doze ambrisentana nemaju učinak na izloženost ciklosporinu A te nema potrebe za prilagodbom doze ciklosporina A.

#### Rifampicin

Istovremena primjena s rifampicinom (inhibitor polipeptida koji transportira organske anione [OATP], snažni induktor CYP3A i 2C19, i induktor P-gp i uridin-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT]) je bila povezana sa prolaznim (približno 2 puta) povećanjem izloženosti ambrisentanu nakon početnih doza kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, do dana 8, uporaba rifampicina u stanju dinamičke ravnoteže nije imala klinički značajan učinak na izloženost ambrisentanu. Bolesnike na terapiji ambrisentanom treba pažljivo pratiti na početku terapije s rifampicinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

#### Inhibitori fosfodiesteraze

Istovremena primjena ambrisentana i inhibitora fosfodiesteraze kao što su sildenafil ili tadalafil (oba supstrati CYP3A4) u zdravih dobrovoljaca nije značajno utjecala na farmakokinetiku inhibitora fosfodiesteraze ili ambrisentana (vidjeti dio 5.2).

#### Drugi ciljani lijekovi za PAH

Djelotvornost i sigurnost ambrisentana pri njegovoj istovremenoj primjeni s drugim lijekovima za PAH (npr. prostanoidima i stimulatorima topljive gvanilat ciklaze) nije se specifično ispitala u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). S obzirom na poznate podatke o biotransformaciji, ne očekuju se specifične interakcije sa stimulatorima topljive gvanilat ciklaze ni prostanoidima (vidjeti dio 5.2). Međutim, nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s tim lijekovima. Stoga se u slučaju njihove istovremene primjene preporučuje oprez.

#### Oralni kontraceptivi

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 10 mg jednom dnevno nije pokazala značajan utjecaj na farmakokinetiku jedne doze kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol ili noretindron (vidjeti dio 5.2). Temeljem ovog farmakokinetičkog ispitivanja ne očekuje se značajan utjecaj ambrisentana na izloženost kontraceptivima koji sadrže estrogene ili progestagene.

#### Varfarin

Ambrisentan nije imao učinka na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže i antikoagulantnu aktivnost varfarina u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.2). Također nije utvrđen klinički značajan učinak varfarina na farmakokinetiku ambrisentana. Uz to, u bolesnika, ambrisentan sveukupno nije imao učinak na tjednu dozu antikoagulansa varfarinskog tipa, kao ni na protrombinsko vrijeme (PV) i internacionalni normalizirani omjer (INR).

#### Ketokonazol

Primjena ketokonazola (snažni inhibitor CYP3A4) u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultirala klinički značajnim povećanjem izloženosti ambrisentanu (vidjeti dio 5.2).

#### Učinak ambrisentana na prijenosnike ksenobiotika

*In vitro*, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama nema inhibitorni učinak na humane

prijenosnike, uključujući P-glikoprotein (Pgp), protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP, engl. *breast cancer resistance protein*), protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (MRP2, engl. *multi-drug resistance related protein 2*), pumpu za izlučivanje žučnih soli (BSEP, engl. *bile salt export pump*), polipeptide koji transportiraju organske anione (OATP1B1 i OATP1B3, engl. *organic anion transporting polypeptide*) i o natriju ovisni kotransportni polipeptid za taurokolat (NTCP, engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentan je supstrat za Pgp-om posredovan efluks.

*In vitro* ispitivanja na štakorskim hepatocitima također su pokazala da ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina Pgp, BSEP ni MRP2.

Primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina (supstrat Pgp-a) (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Liječenje ambrisentanom se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana.

#### Trudnoća

Primjena ambrisentana je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Ispitivanja na životinjama su pokazala da je ambrisentan teratogen. Nema iskustva s primjenom u ljudi.

Žene koje primaju ambrisentan mora se upozoriti na rizik od fetalnih oštećenja, te se u slučaju trudnoće mora započeti s alternativnim oblicima liječenja (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ambrisentan u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje ambrisentana u mlijeku nije ispitivano u životinja. Primjena ambrisentana je stoga kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost muškaraca

U životinja je kronična primjena ERA, uključujući i ambrisentan, povezana s razvojem tubularne atrofije testisa (vidjeti dio 5.3). Iako u kliničkom ispitivanju nije pronađen jasan dokaz o štetnom djelovanju ambrisentana na brojnost spermija kod dugoročne primjene, kronična primjena ambrisentana je povezana s promjenama u markerima spermatogeneze. Primijećeno je smanjenje koncentracije inhibina B u plazmi i povećanje koncentracije FSH u plazmi. Utjecaj na plodnost muškaraca nije poznat, no ne može se isključiti smanjenje spermatogeneze. Prema kliničkim ispitivanjima, kronična primjena ambrisentana nije povezana s promjenama koncentracije testosterona u plazmi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ambrisentan malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se

razmatra bolesnikova sposobnost izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju prosuđivanje te motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava uzrokovanih primjenom ambrisentana (poput hipotenzije, omaglice, astenije i umora) (vidjeti dio 4.8). Prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima, bolesnici moraju znati kako ambrisentan može djelovati na njih.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće primijećene nuspojave kod primjene ambrisentana bile su periferni edem (37%) i glavobolja (28%). Veća doza (10 mg) se povezivala s većom incidencijom spomenutih nuspojava, a periferni je edem češće bio teži u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Ozbiljne nuspojave povezane s primjenom ambrisentana uključuju anemiju (snižen hemoglobin, snižen hematokrit) i hepatotoksičnost.

Snižene koncentracije hemoglobina i hematokrit (10%) povezane su s antagonistima endotelinskih receptora, uključujući ambrisentan. Većina ovih sniženja uočena je tijekom prva 4 tjedna liječenja, nakon čega obično dolazi do stabilizacije hemoglobina (vidjeti dio 4.4).

Porast jetrenih enzima (2%), oštećenje jetre i autoimuni hepatitis (uključujući pogoršanje osnovne bolesti) primijećeni su uz ambrisentan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### Tablični prikaz nuspojava

Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za nuspojave ovisne o dozi, kategorija učestalosti odražava višu dozu ambrisentana. Nuspojave unutar skupine iste učestalosti navedene su u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija (snižen haemoglobin, snižen hematokrit) <sup>1</sup>
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, osip, pruritus)
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja (uključujući sinusne glavobolje, migrenu) <sup>2</sup> , Omaglica
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid, Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus <sup>3</sup>
	Manje često	Iznenadan gubitak sluha <sup>3</sup>
Srčani poremećaji	Vrlo često	Palpitacije
	Često	Zatajenje srca <sup>4</sup>
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Navala crvenila <sup>5</sup>
	Često	Hipotenzija, Sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Dispneja <sup>6</sup> , Kongestija gornjih dišnih putova (npr.



		nos, sinusi) <sup>7</sup> , Nazofaringitis <sup>7</sup>
	Često	Epistaksa, Rinitis <sup>7</sup> , Sinusitis <sup>7</sup>
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, Proljev, Povraćanje <sup>5</sup>
	Često	Abdominalna bol, Konstipacija
Poremećaji jetre i žuči	Često	Porast jetrenih transaminaza
	Manje često	Oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4), Autoimuni hepatitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip <sup>8</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Periferni edem, Zadržavanje tekućine, Bol/nelagoda u prsištu <sup>5</sup> , Umor
	Često	Astenija

<sup>1</sup> vidjeti dio 'Opis odabranih nuspojava'

<sup>2</sup> učestalost glavobolja je veća pri primjeni 10 mg ambrisentana

<sup>3</sup> slučajevi su zabilježeni samo u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima ambrisentana u kombinaciji s tadalafilom

<sup>4</sup> većina prijavljenih slučajeva zatajenja srca bila je povezana s retencijom tekućine.

<sup>5</sup> učestalosti su zabilježene samo u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima ambrisentana u kombinaciji s tadalafilom. Niža incidencija je zabilježena uz monoterapiju ambrisentanom.

<sup>6</sup> slučajevi pogoršanja dispneje nepoznate etiologije, zabilježeni su kratko nakon početka terapije ambrisentanom

<sup>7</sup> incidencija nazalne kongestije bila je ovisna o dozi tijekom terapije ambrisentanom

<sup>8</sup> osip uključuje eritemski osip, generalizirani osip, papularni osip i pruritički osip

### Opis odabranih nuspojava

#### Snižene vrijednosti hemoglobina

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). Učestalost snižavanja hemoglobina (anemija) je bila veća pri primjeni 10 mg ambrisentana. Tijekom 12 tjedana placebom kontrolirane faze 3 kliničkih ispitivanja, srednja vrijednost koncentracije hemoglobina za bolesnike u grupi na ambrisentanu se smanjila (smanjenje za 0,83 g/dl), a zamijećena je već u četvrtom tjednu ispitivanja; srednje vrijednosti odstupanja od osnovne vrijednosti su se stabilizirale tijekom sljedećih 8 tjedana. Ukupno 17 bolesnika (6,5%) u grupi liječenoj ambrisentanom je imalo zabilježen pad hemoglobina  $\geq 15\%$  od početne vrijednosti, što je bilo ispod donje granice normale.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost ambrisentana u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 8 do manje od 18 godina

procijenjena je u 41 bolesnika koji su liječeni ambrisentanom u dozi od 2,5<sup>2</sup> mg ili 5 mg jednom dnevno (skupina s nižom dozom) ili ambrisentanom 2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno, titriranih na 5 mg, 7,5<sup>3</sup> mg ili 10 mg obzirom na tjelesnu težinu (skupina s višom dozom) samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za PAH u ispitivanju faze IIb, otvorenog tipa u trajanju 24 tjedna. Sigurnost je nadalje procjenjivana u 38 od 41 ispitanika u dugoročnom produžetku ispitivanja koje je u tijeku. Zabilježene nuspojave, ocijenjene povezanima s ambrisentanom, bile su konzistentne s onima zabilježenima u kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika, uz najčešće prijavljenu glavobolju (15%, 6/41 ispitanika tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze IIb i 8%, 3/38 ispitanika tijekom dugoročnog produžetka ispitivanja) i nazalnu kongestiju (8%, 3/41 ispitanika tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze IIb).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9 Predoziranje**

Nema iskustava u bolesnika s PAH-om s primjenom doza ambrisentana viših od 10 mg dnevno. U zdravih dobrovoljaca, primjena pojedinačne doze od 50 i 100 mg (5 i 10 puta više od maksimalne preporučene doze), bila je povezana s glavoboljom, crvenilom uz osjećaj vrućine, omaglicom, mučninom i nazalnom kongestijom.

Obzirom na mehanizam djelovanja, predoziranje ambrisentanom može potencijalno rezultirati i hipotenzijom (vidjeti dio 5.3). U slučaju izražene hipotenzije može se ukazati potreba za aktivnom kardiovaskularnom potporom. Nema specifičnog antidota.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi: ATK oznaka: C02KX02

#### Mehanizam djelovanja

Ambrisentan je peroralno aktivni antagonist endotelinskih receptora selektivan za endotelin A (ET<sub>A</sub>) receptor iz skupine propanoatne kiseline. Endotelin igra značajnu ulogu u patofiziologiji PAH-a.

- Ambrisentan je potentan (K<sub>i</sub> 0,016 nM) i visoko selektivan ET<sub>A</sub> antagonist (približno 4000 puta selektivniji za ET<sub>A</sub> u usporedbi s ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blokira ET<sub>A</sub> podvrstu receptora, smještenu uglavnom na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i kardiomiocitima. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju sustava drugog glasnika, koja bi rezultirala vazokonstrikcijom i proliferacijom glatkih mišićnih stanica.

---

<sup>2</sup> Za doze koje zahtijevaju jačinu od 2,5 mg ili 7,5 mg treba koristiti drugi proizvod dostupan na tržištu

- Zbog selektivnosti ambrisentana za ET<sub>A</sub> receptore u odnosu na ET<sub>B</sub> receptore, očekuje se održano stvaranje vazodilatatora – dušikovog oksida i prostaciklina, posredovano ET<sub>B</sub> receptorima.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebo kontrolirana ključna ispitivanja faze 3. Prvo ispitivanje je uključilo 201 bolesnika i uspoređivalo je ambrisentan od 5 mg i 10 mg s placebo. Drugo ispitivanje je provedeno na 192 bolesnika, a uspoređivan je ambrisentan od 2,5 mg i 5 mg s placebo. U oba ispitivanja ambrisentan je pridodan suportivnim/postojećim lijekovima, koji su mogli uključivati kombinaciju digoksina, antikoagulansa, diuretika, kisika i vazodilatatora (blokatori kalcijjskih kanala, ACE inhibitori). Uključeni bolesnici su bolovali od IPAH-a ili PAH-a povezanog s bolešću vezivnog tkiva (PAH-CTD). Većina bolesnika je imala simptome funkcionalnog razreda II (38,4%) ili III (55,0%) prema SZO-u. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s prethodno postojećom bolešću jetre (ciroza ili klinički značajno povišene aminotransferaze), kao ni bolesnici na drugoj ciljanoj terapiji za PAH (npr. prostanoidima). U ovom ispitivanju nisu procjenjivani hemodinamski pokazatelji.

Primarni ishod ispitivanja definiran za fazu 3 ispitivanja, bio je poboljšanje podnošenja napora procijenjeno nakon 12 tjedana testom šestominutnog hoda (6MWD; engl. *6 minute walk distance*) promjenom u odnosu na ishodišne vrijednosti. U oba ispitivanja liječenje ambrisentanom je rezultiralo značajnim poboljšanjem 6MWD za svaku od ispitivanih doza ambrisentana.

Placebom prilagođeno poboljšanje srednjeg 6MWD u 12-tom tjednu, u usporedbi s početnim je iznosilo 30,6 m (95% CI: 2,9 do 58,3; p=0,008) u prvom ispitivanju i 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3; p<0,001) u drugom ispitivanju, za grupe ispitanika na 5 mg ispitivanog lijeka. Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD u 12-tom tjednu, u bolesnika na 10 mg u prvom ispitivanju je iznosilo 51,4 m (95% CI: 26,6 do 76,2; p<0,001).

Provedena je i predviđena kombinirana analiza faze 3. Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD je iznosilo 44,6 m (95% CI: 24,3 do 64,9; p<0,001) za dozu od 5 mg, a 52,5 m (95% CI: 28,8 do 76,2; p<0,001) za dozu od 10 mg.

U drugom ispitivanju, ambrisentan je (grupa s kombiniranom dozom) značajno usporio vrijeme do nastupa kliničkog pogoršanja PAH-a u odnosu na placebo (p<0,001), omjer hazarda je pokazao 80% smanjenje (95% CI: 47% do 92%). Mjereni su: smrt, transplantacija pluća, hospitalizacija zbog PAH-a, septostomija atrijska, dodavanje drugih lijekova za PAH i kriteriji ranog uzmaca. Statistički značajan porast ( $3,41 \pm 6,96$ ) za skupinu s kombiniranim dozama, u ljestvici tjelesne sposobnosti u 'SF-36 Health Survey', zabilježen je u odnosu na placebo ( $-0,20 \pm 8,14$ , p=0,005). Liječenje ambrisentanom je dovelo do statistički značajnog poboljšanja u 'Borg Dyspnea Index' (BDI) u 12-tom tjednu (placebo prilagođen BDI -1,1 (95% CI: -1,8 do -0,4; p=0,019; skupina kombiniranih doza).

### Dugoročni podaci

Bolesnici uključeni u prvo i drugo ispitivanje mogli su biti uključeni u dugoročno otvoreno, produženo ispitivanje (n=383). Kombinirana srednja vrijednost izloženosti bila je oko  $145 \pm 80$  tjedana, a maksimalna izloženost bila je oko 295 tjedana. Glavni primarni ishodi ovog ispitivanja bili su incidencija i težina štetnih događaja povezanih s dugotrajnom izloženošću ambrisentanu, uključujući i serumske vrijednosti pretraga funkcije jetre. Rezultati o sigurnosti zamijećeni pri dugotrajnoj izloženosti ambrisentanu u ovom ispitivanju bili su općenito u skladu s rezultatima zamijećenima u 12-tjednim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Zapažena vjerojatnost preživljenja za ispitanike koji su primali ambrisentan (skupina kombiniranih doza ambrisentana), nakon 1, 2 odnosno 3 godine je iznosila 93%, 85% odnosno 79%.

U otvorenom ispitivanju (sigurnosno ispitivanje testiranja funkcije jetre), ambrisentan je ispitivan na 36 bolesnika radi evaluacije incidencije porasta koncentracije serumskih aminotransferaza, u bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju drugim ERA-om zbog abnormalnosti koncentracija aminotransferaza. Tijekom srednjeg razdoblja od 53 tjedna liječenja ambrisentanom niti u jednog uključenog bolesnika nije potvrđen serumski ALT >3xGGN koji bi zahtijevao trajan prekid liječenja. Pedeset posto bolesnika je tijekom tog vremena povisilo primjenjivanu dozu s 5 na 10 mg ambrisentana.

Kumulativna incidencija abnormalnosti serumskih aminotransferaza veća od 3 puta iznad gornje granice normale u fazi 2 i 3 ispitivanja (uključujući i otvorene produžetke ispitivanja), bila je 17 od 483 ispitanika, tijekom izloženosti srednjeg trajanja 79,5 tjedana. To je stopa događaja od 2,3 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti za ambrisentan. U otvorenom dugoročnom produženom ispitivanju, dvogodišnji rizik od razvoja povećanih serumskih razina aminotransferaze >3xGGN u bolesnika liječenih ambrisentanom bio je 3,9%.

#### Ostale kliničke informacije

Zamijećeno je poboljšanje hemodinamskih pokazatelja u bolesnika s PAH-om nakon 12 tjedana (n=29) u fazi 2 ispitivanja. Liječenje ambrisentanom je dovelo do porasta srednjeg kardijalnog indeksa, pada srednjeg plućnog arterijskog tlaka i srednje plućne vaskularne rezistencije.

Prijavljeno je smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod terapije ambrisentanom. U 12-tjednim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, srednja vrijednost smanjenja sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka od početnih vrijednosti pa do kraja terapije bila je 3 mmHg odnosno 4,2 mmHg. Srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka zadržane su do 4 godine liječenja ambrisentanom u dugoročnom otvorenom ispitivanju.

Tijekom ispitivanja interakcija lijekova na zdravim dobrovoljcima, nije nađen klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana ili sildenafil, a kombinacija je bila dobro podnošena. Broj bolesnika koji su primali ambrisentan i sildenafil istovremeno bio je 22 (5,7%) u produženom ispitivanju, te 17 (47%) u sigurnosnom ispitivanju funkcije jetre. Nisu uočeni dodatni sigurnosni problemi u tih bolesnika.

#### Klinička djelotvornost u kombinaciji s tadalafilom

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje ishoda faze III vođeno događajima radi ocjenjivanja djelotvornosti početne kombinirane terapije ambrisentom i tadalafilom u odnosu na monoterapiju ambrisentanom ili tadalafilom u 500 prethodno neliječenih bolesnika s PAH-om, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1:1. Nijedan bolesnik nije primao samo placebo. Primarna analiza uspoređivala je podatke iz skupine liječene kombiniranom terapijom s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom. Provedene su i potporne usporedbe između skupine koja je primala kombiniranu terapiju i pojedinih skupina liječenih monoterapijom. Sukladno kriterijima ispitivača, u ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa značajnom anemijom, retencijom tekućine ili rijetkim bolestima mrežnice. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su na početku ispitivanja imali vrijednosti ALT-a i AST-a  $\geq 2 \times$  GGN.

Na početku ispitivanja, 96% bolesnika prethodno nije primalo nikakvo liječenje specifično za PAH, a

medijan vremena od dijagnoze do uključivanja u ispitivanje iznosio je 22 dana. Bolesnici su započeli liječenje ambrisentanom u dozi od 5 mg i tadalafilom u dozi od 20 mg, nakon čega je doza tadalafila titrirana do 40 mg u 4. tjednu, a doza ambrisentana do 10 mg u 8. tjednu, pod uvjetom da nije bilo nikakvih problema s podnošljivošću. Medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja kombiniranom terapijom bio je dulji od 1,5 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog nastupa događaja kliničkog neuspjeha, koji se definirao kao:

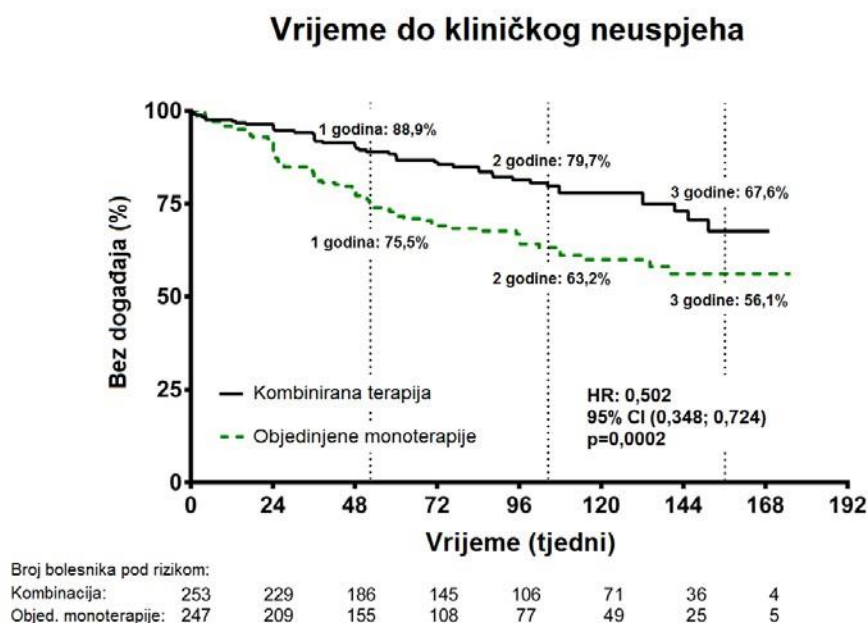
- smrt ili
- hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a
- progresija bolesti
- nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika bila je 54 godine (standardno odstupanje: 15; raspon: do 75 godina). Bolesnici su na početku ispitivanja imali bolest funkcionalnog razreda II (31%) i III (69%) prema SZO-u. Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji (56%), a nakon njega su slijedili PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (37%), PAH povezan s lijekovima i toksinima (3%), korigirana jednostavna prirođena srčana bolest (2%) i HIV (2%). Bolesnici s bolešću funkcionalnog razreda II i III prema SZO-u imali su srednju početnu vrijednost 6MWD od 353 metara.

### Mjere ishoda

U usporedbi s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom, liječenje kombiniranom terapijom smanjilo je rizik od kompozitne mjere ishoda – kliničkog neuspjeha – za 50% (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR]: 0,502; 95% CI: 0,348 – 0,724;  $p = 0,0002$ ) do posljednjeg kontrolnog posjeta [Slika 1 i Tablica 1]. Učinak liječenja temeljio se na smanjenju hospitalizacija za 63% uz kombiniranu terapiju, uspostavljen je rano i bio je održan. Djelotvornost kombinirane terapije s obzirom na primarnu mjeru ishoda bila je konzistentna kada se uspoređivala s pojedinom monoterapijom, kao i u podskupinama prema dobi, etničkom podrijetlu, geografskoj regiji i etiologiji (idiopatski PAH/nasljedni PAH i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva). Učinak je bio značajan i za bolesnike s bolešću funkcionalnog razreda II i za one s bolešću funkcionalnog razreda III.

Slika 1



**Tablica 1**

	<b>Ambrisentan + tadalafil (N=253)</b>	<b>Objedinjene monoterapije (N=247)</b>	<b>Monoterapija ambrisentanom (N=126)</b>	<b>Monoterapija tadalafilom (N=121)</b>
<b>Vrijeme do prvog događaja kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)</b>				
Klinički neuspjeh, br. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Omjer hazarda (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Sastavnica kompozitne mjere ishoda kao prvi događaj kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)</b>				
Smrt (bilo koji uzrok)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progresija bolesti	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
<b>Vrijeme do prve hospitalizacije zbog pogoršanja PAH-a (ocijenjen događaj)</b>				
Prva hospitalizacija, br. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Omjer hazarda (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	<0,0001	0,0124

*Sekundarne mjere ishoda*

Ispitvale su se i sekundarne mjere ishoda:

**Tablica 2**

Sekundarne mjere ishoda (promjena od početka ispitivanja do 24. tjedna)	<b>Ambrisentan + Tadalafil</b>	<b>Objedinjene monoterapije</b>	Razlika i interval pouzdanosti	p-vrijednost
NT-proBNP (engl. <i>N-terminal proBrain Natriuremic Peptide</i> ) (% smanjenja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% ispitanika koji su ostvarili zadovoljavajući klinički odgovor u 24. tjednu	39	29	Omjer izgleda 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026

6MWD (metri, medijan promjene)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001
--------------------------------	------	------	-------------------------------------	----------

### Idiopatska plućna fibroza

Provedeno je ispitivanje na 492 bolesnika (ambrisentan N=329, placebo N=163) s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), od kojih je 11% imalo sekundarnu plućnu hipertenziju (SZO skupina 3), no isto je ranije prekinuto kada je utvrđeno da se primarni ishod djelotvornosti neće postići (ispitivanje ARTEMIS-IPF). Devedeset događaja (27%) progresije IPF-a (uključujući hospitalizaciju zbog respiratornih poteškoća) ili smrti je zapaženo u skupini bolesnika na ambrisentanu u odnosu na 28 događaja (17%) u placebo skupini. Stoga je ambrisentan kontraindiciran u liječenju bolesnika s IPF-om sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i podnošljivost ambrisentana uz doziranje jednom dnevno tijekom 24 tjedna procijenjena je u nekontroliranom ispitivanju otvorenog tipa u 41-og pedijatrijskog bolesnika s PAH u dobi od 8 do manje od 18 godina (medijan: 13 godina). Etiologija PAH bila je idiopatska (n=26; 63%), perzistentni kongenitalni PAH usprkos kirurškim intervencijama (n=11; 27%), sekundarni kao posljedica bolesti vezivnog tkiva (n=1; 2%), ili obiteljski (n=3; 7.3%). Od 11 ispitanika s kongenitalnom bolesti srca, 9 je imalo ventrikularni septalni defekt, 2 atrijski septalni defekt i 1 perzistentni otvoreni ductus. Bolesnici su na početku ispitivanja klasificirani u funkcionalni razred II (n=32; 78%) ili III (n=9; 22%) prema SZO. Na ulasku u ispitivanje bolesnici su bili liječeni lijekovima za PAH (najčešće monoterapija PDE5i [n=18; 44%], kombinirana terapija s PDE5i i prostanoidima [n=8; 20%]) ili monoterapijom prostanoidima [n=1; 2%], te su nastavili sa svojim liječenjem za PAH tijekom ispitivanja. Bolesnici su podijeljeni u dvije dozne skupine: 2,5 mg ili 5 mg ambrisentana jednom dnevno (niža doza, n=21) i 2,5 mg ili 5 mg ambrisentana jednom dnevno titrirano na 5 mg, 7,5 mg ili 10 mg obzirom na tjelesnu težinu (viša doza, n=20). Ukupno je 20 bolesnika iz obje dozne skupine bilo titrirano kroz 2 tjedna obzirom na klinički odgovor i podnošljivost; 37 bolesnika završilo je sudjelovanje u ispitivanju; 4 bolesnika su se povukla iz ispitivanja.

Nije zabilježen o dozi ovisan trend učinka ambrisentana na povećanje kapaciteta (6MWD) kao glavnog ishoda djelotvornosti. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za 6MWD u 24. tjednu u bolesnika u nižoj i u višoj doznoj skupini, s mjerenjima na početku i u 24. tjednu bila je +55,14 m (95% CI: 4,32 do 105,95) u 18 bolesnika, odnosno +26,25 m (95% CI: -4,59 do 57,09) u 18 bolesnika. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za 6MWD u 24. tjednu za ukupno 36 bolesnika (obje doze zajedno) bila je +40,69 m (95% CI: 12,08 do 69,31). Ti su rezultati bili konzistentni s onima primijećenima u odraslih. U 24. tjednu, 95% bolesnika iz niže i 100% bolesnika iz više doze ostali su stabilni (funkcionalni razred nepromijenjen ili se poboljšao). Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez događaja pogoršanja PAH-a (smrt [svi uzroci], transplantacija pluća, ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH ili pogoršanja vezano uz PAH) u 24. tjednu bila je 86% u nižoj i 85% u skupini s višom dozom.

Hemodinamika je određivana u 5 bolesnika (u nižoj doznoj skupini). Srednja vrijednost povećanja srčanog indeksa od početne vrijednosti iznosila je +0,94 l/min/m<sup>2</sup>, srednja vrijednost smanjenja srednjeg plućnog arterijskog tlaka bila je -2,2 mmHg, a srednja vrijednost smanjenja plućnog vaskularnog otpora (engl. pulmonary vascular resistance, PVR) bila je -277 dyn s/cm<sup>5</sup> (- 3,46 mmHg/l/min).

U pedijatrijskih bolesnika s PAH koji su primali ambrisentan tijekom 24 tjedna, srednja geometrijska vrijednost smanjenja od početne vrijednosti u NT-pro-BNP-u bila je 31% u skupini s nižom dozom (2,5 i 5 mg) i 28% u skupini s višom dozom (5, 7,5 i 10 mg).

### Dugoročna ispitivanja

Dugoročni podaci su dobiveni su od 38 od 41 bolesnika liječenih ambrisentanom u 24-tjednom randomiziranom ispitivanju. Srednja vrijednost trajanja izloženosti liječenju ambrisentanom bila je  $3,4 \pm 1,8$  godina (do 6,4 godine), uz 63% bolesnika liječena tijekom najmanje 3 godine i 42% njih liječenih tijekom najmanje 4 godine. Bolesnici su smjeli primati dodatnu PAH terapiju prema potrebi u otvorenom produžetku ispitivanja. Većini bolesnika bila je dijagnosticiran idiopatski ili nasljedni PAH (68%). Sveukupno, 46% bolesnika ostalo je klasificirano prema SZO u funkcionalnom razredu II. Kaplan-Meierova procjena preživljenja bila je 94,42% i 90,64% nakon 3, odnosno 4 godine od početka liječenja. U istim vremenskim točkama, u 77,09% i 73,24% bolesnika nije došlo do pogoršanja PAH-a, pri čemu se pogoršanje definiralo kao smrt (svi uzroci), stavljanje na listu za transplantaciju pluća ili atrijsku septostomiju, ili pogoršanje PAH-a koje je dovelo do hospitalizacije, promjena doze ambrisentana, dodatak ili promjena doze trenutno primjenjivanih lijekova za PAH, povećanje funkcionalnog razreda prema SZO; smanjenje 6MWD-a ili znakova/simptoma zatajenja desnog srca.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

U ljudi se ambrisentan brzo apsorbira. Nakon peroralne primjene ambrisentan postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) oko 1,5 h nakon primjene doze i natašte i nakon obroka.  $C_{max}$  i površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu (AUC) povišuju proporcionalno dozu u terapijskom rasponu doza. Stanje dinamičke ravnoteže se općenito postiže nakon 4 dana uzastopne primjene lijeka.

U ispitivanju utjecaja hrane zdravi dobrovoljci primali su ambrisentan natašte i nakon obroka bogatog mastima;  $C_{max}$  je bio smanjen za 12% dok je AUC ostao nepromijenjen. Ovo smanjenje vršne koncentracije nije klinički značajno te se ambrisentan može uzimati neovisno o obroku.

### Distribucija

Ambrisentan se u visokoj mjeri veže na proteine plazme. U *in vitro* testovima vezanje ambrisentana na proteine plazme prosječno je iznosilo 98,8% i bilo je neovisno o koncentracijama u rasponu od 0,2 – 20 mikrograma/ml. Ambrisentan se prvenstveno veže na albumin (96,5%), a u manjoj mjeri na alfa1-kiseli glikoprotein.

Raspodjela ambrisentana u eritrocite je mala; srednji omjer distribucije između krvi i plazme iznosi 0,57 za muškarce i 0,61 za žene.

### Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidski ERA (derivat propionatne kiseline).

Glukuronidacija do ambrisentan-glukuronida (13%) se odvija putem nekoliko izoenzima uridil-glukuronid transferaza - UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S). Ambrisentan se također



metabolizira oksidativnim metabolizmom uglavnom putem CYP3A4, a manje putem CYP3A5 i CYP2C19 do 4-hidroksimetil ambrisentana (21%), koji se potom metabolizira glukuronidacijom do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5%). Afinitet vezanja 4-hidroksimetil ambrisentana za humani endotelinski receptor je 65 puta manja od afiniteta ambrisentana. Stoga se pri koncentracijama zabilježenim u plazmi (oko 4% izvornog ambrisentana), od 4-hidroksimetil ambrisentana ne očekuje doprinos farmakološkoj aktivnosti ambrisentana.

*In vitro* podaci pokazuju da je ambrisentan u koncentraciji od 300  $\mu$ M uzrokovao manje nego 50%-tnu inhibiciju UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) te enzima citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). *In vitro*, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama ne inhibira humane prijenosnike, uključujući Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ni NTCP. Osim toga, ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina MRP2, P-gp ni BSEP na štakorskim hepatocitima. Sveukupno, *in vitro* podaci ukazuju da ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama ( $C_{max}$  u plazmi do 3,2  $\mu$ M) ne bi trebao imati učinak na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, na enzime citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 niti na transport putem BSEP-a, BCRP-a, Pgp-a, MRP2, OATP1B1/3 ili NTCP-a.

Ispitivan je učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku i farmakodinamiku pojedinačne doze varfarina (25 mg), mjerenu PV-om i INR-om, na 20 zdravih dobrovoljaca. Ambrisentan nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina. Slično tome, niti varfarin ne utječe na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak sedmodnevne primjene sildenafilila (20 mg triput dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, kao i učinak sedmodnevne primjene ambrisentana (10 mg dnevno) na farmakokinetiku sildenafilila, ispitan je na 19 zdravih dobrovoljaca. Osim 13%-tnog povećanja  $C_{max}$  za sildenafilil pri istovremenoj primjeni ambrisentana, nisu zabilježene druge promjene farmakokinetičkih karakteristika sildenafilila, N-dezmetil-sildenafilila i ambrisentana. Blagi porast  $C_{max}$  za sildenafilil se ne smatra klinički značajnim (vidjeti dio 4.5).

Učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze tadalafila, kao i učinak stanja dinamičke ravnoteže tadalafila (40 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, ispitan je na 23 zdrava dobrovoljca. Ambrisentan nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku tadalafila. Slično tome, niti tadalafil nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak ponavljanih doza ketokonazola (400 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze od 10 mg ambrisentana, ispitan je na 16 zdravih dobrovoljaca. Izloženost ambrisentanu mjerena kao  $AUC_{(0-\infty)}$  odnosno  $C_{max}$  porasla je za 35% odnosno za 20%. Nije vjerojatno da ova promjena izloženosti bude od kliničkog značaja, te se stoga ambrisentan može primjenjivati istovremeno s ketokonazolom.

U zdravih dobrovoljaca je ispitan učinak ponavljajućeg doziranja ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (5 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže, i učinke ponavljajućeg doziranja ambrisentana (5 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Kod primjene višekratnih doza ciklosporina A,  $C_{max}$  ambrisentana povećana je 48%, a  $AUC_{(0-\tau)}$  121%. Na temelju tih promjena, doza ambrisentana treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno kada je u istovremenoj primjeni sa ciklosporinom A (vidjeti dio 4.2). Međutim, višekratne doze ambrisentana nisu imale relevantan klinički značaj na izloženost ciklosporinu A, te nije sigurna potreba prilagodbe doze ciklosporina A.

Na zdravim dobrovoljcima istraživani su učinci jedne i ponovljenih doza rifampicina (600 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (10 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon početnih doza rifampicina pronađen je prolazni porast  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana (121% u prvoj i 116% nakon druge doze rifampicina), vjerojatno zbog inhibicije OATP od strane rifampicina. Međutim, nakon višekratne primjene doza rifampicina nije bilo klinički značajnog utjecaja na izloženost ambrisentanu do dana 8. Bolesnike na terapiji ambrisentanom trebalo bi na početku liječenja rifampicinom pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinak ponavljanih doza ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina je proučavan na 15 zdravih dobrovoljaca. Višestruke doze ambrisentana rezultirale su blagim povećanjem  $AUC_{0-kraj}$  i vršnih koncentracija te 29%-nim povećanjem  $C_{max}$  za digoksin. Povećanje izloženosti digoksinu primijećeno u prisustvu višekratnog doziranja ambrisentana se ne smatra klinički značajnim, te nije sigurna potreba prilagodbe doze digoksina (vidjeti dio 4.5).

Ispitivan je utjecaj 12-dnevne primjene ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol (35  $\mu$ g) i noretindron (1 mg) na zdravim dobrovoljkama. Uočeno je blago smanjenje  $C_{max}$  za 8 % te  $AUC(0-\infty)$  za 4 % kod etinilestradiola i povećanje  $C_{max}$  za 13% te  $AUC(0-\infty)$  za 14% kod noretindrona. Ove promjene u izloženosti etinilestradiolu i noretindronu su male i ne očekuje se da budu klinički značajne (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Ambrisentan i njegovi metaboliti se eliminiraju prvenstveno putem žuči, nakon metaboliziranja u jetri i/ili izvan nje. Otprilike 22% peroralno primijenjene doze nađeno je u urinu, od čega je 3,3% neizmijenjeni ambrisentan. Poluvrijeme eliminacije u plazmi u ljudi iznosi od 13,6 do 16,5 sati.

### Posebne populacije

#### *Odrasla populacija (spol, dob)*

Temeljem rezultata analize farmakokinetike u populaciji zdravih dobrovoljaca i bolesnika s PAH-om, starosna dob i spol ne utječu značajno na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci dostupni za pedijatrijsku populaciju su ograničeni. Farmakokinetika je ispitivana u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 8 do manje od 18 godina starosti u jednom kliničkom ispitivanju.

Farmakokinetika ambrisentana nakon peroralne primjene u ispitanika s PAH-om u dobi od 8 do manje od 18 godina starosti općenito je bila konzistentna s farmakokinetikom u odraslih, nakon preračunavanja prema tjelesnoj težini. Model izveden za pedijatrijsku izloženost u stanju ravnoteže ( $AUC_{ss}$ ) za niske i za visoke doze u svim skupinama prema tjelesnoj težini bio je unutar 5. i 95. percentile povijesnih podataka za izloženost u odraslih osoba pri niskoj dozi (5 mg) i visokoj dozi (10 mg)

*Oštećenje bubrega* Ambrisentan se značajno ne metabolizira niti se uklanja bubregom (izlučuje). U analizama populacijske farmakokinetike, klirens kreatinina se pokazao statistički značajnom kovarijancom koja utječe na oralni klirens ambrisentana. Veličina smanjenja oralnog klirensa je

umjerena (20-40%) u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem, pa prema tome vjerojatno nije od kliničkog značaja. Ipak se preporučuje oprez pri primjeni kod bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje jetre

Glavni putevi metaboliziranja ambrisentana su glukuronidacija i oksidacija, te poslije eliminacija putem žuči. Stoga se očekuje da bi oštećenje jetre moglo dovesti do povećanja izloženosti ambrisentanu ( $C_{max}$  i AUC). U analizama populacijske farmakokinetike, smanjenje oralnog klirensa se pokazalo proporcionalno vrijednostima bilirubina. Međutim, jačina učinka bilirubina je umjerena (u usporedbi s tipičnim bolesnikom s bilirubinom od 0,6 mg/dl, bolesnik s povišenim bilirubinom od 4,5 mg/dl će imati otprilike 30% manji oralni klirens ambrisentana). Farmakokinetika ambrisentana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (sa ili bez ciroze) nije ispitivana. Stoga se ne preporučuje uvođenje ambrisentana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim porastom jetrenih aminotransferaza ( $>3 \times$  GGN) (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Obzirom na primarni farmakološki učinak skupine, jedna velika doza ambrisentana (tj. predoziranje), mogla bi sniziti arterijski tlak i prouzročiti hipotenziju i simptome vezane uz vazodilataciju.

Ambrisentan se nije pokazao kao inhibitor transporta žučnih kiselina ili kao uzrok simptomatske hepatotoksičnosti.

Tijekom kronične primjene ambrisentana, zamijećene su upala i promjene epitela sluznice nosne šupljine u glodavaca, pri izloženosti koje su bile ispod terapijskih razina u ljudi. U pasa su zapaženi blagi upalni odgovori pri 20 puta većoj izloženosti od one u bolesnika.

Hiperplazija nosne kosti i etmoida je zamijećena u nosnoj šupljini štakora koji su primali ambrisentan pri izloženosti razinama 3 puta većim od kliničkog AUC. Hiperplazija nosne kosti nije primijećena kod primjene ambrisentana u miševa ili pasa. Prema dosadašnjim iskustvima s drugim tvarima, promjene kosti nosne školjke su uobičajeni odgovor na upalu nosne sluznice u štakora.

U *in vitro* ispitivanjima na kulturi stanica sisavaca, visoke doze ambrisentana su se pokazale klastogene. Nisu nađeni dokazi mutagenog ili genotoksičnog potencijala ambrisentana na bakterije ili u dva *in vivo* ispitivanja na glodavcima.

U dvogodišnjim oralnim ispitivanjima na štakorima i miševima nije nađen dokaz kancerogenog potencijala. Pronađen je mali porast fibroadenoma mliječne žlijezde (benigni tumor) kod mužjaka štakora samo pri najvišim dozama. Sistemska izloženost ambrisentanu kod mužjaka štakora pri toj dozi (temeljeno na AUC u stanju dinamičke ravnoteže) bila je 6 puta veća od one postignute pri kliničkoj dozi od 10 mg/dan.

Atrofija tubula u testisu, katkad povezana s aspermijom, nađena je u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih oralnih doza i ispitivanjima plodnosti na mužjacima štakora i miševa bez sigurnosnih granica. Promjene u testisu se nisu u potpunosti povukle tijekom perioda praćenja bez primjene lijeka. Međutim, testikularne promjene nisu nađene u ispitivanjima na psima u trajanju do 39 tjedana s izloženošću 35 puta većom od one u ljudi temeljene na AUC. Nije bilo učinaka ambrisentana na pokretljivost spermija mužjaka štakora pri svim ispitivanim dozama (do 300 mg/kg/dan). Malo (<10%) smanjenje postotka morfološki normalnih spermija zabilježeno je pri dozi 300 mg/kg/dan, ali ne pri dozi 100 mg/kg/dan ( $>9$  puta kliničke izloženosti pri 10 mg/dan). Učinak ambrisentana na plodnost muškaraca nije poznat.

Ambrisentan je teratogen za štakore i kuniće. Pri svim testiranim dozama su zabilježene abnormalnosti donje čeljusti, jezika i/ili nepca. Uz to je u ispitivanju na štakorima opažena povećana incidencija defekata interventrikularnog septuma, abnormalnosti medijastinalnih i abdominalnih krvnih žila, abnormalnosti štitnjače i timusa, osifikacije sfenoidne kosti i smještaja umbilikalne arterije na lijevoj strani mokraćnog mjehura umjesto na desnoj strani. Teratogenost je pretpostavljeni učinak skupine antagonista endotelinskih receptora.

Primjena ambrisentana na ženkama štakora tijekom kasne trudnoće i laktacije uzrokovala je štetne događaje u vidu promjena u ponašanju majke, smanjenja preživljenja mladunčadi i poremećaja reproduktivne sposobnosti potomstva (uz nalaz smanjenih testisa na nekropsiji), pri izloženosti kod AUC-a trostruko većeg od onog kod maksimalne preporučene doze u ljudi.

U mladih štakora kojima je ambrisentan primjenjivan peroralno jednom dnevno tijekom perioda od 7. do 26., 36. ili 62. postnatalnog dana, nakon uočenih zvukova disanja, apneje i hipoksije zabilježeno je smanjenje težine mozga (-3% do -8%), bez morfoloških ili neurobiheviornalnih promjena. Ti su se učinci pojavili pri izloženosti približno 1,8 do 7 puta većoj od pedijatrijske izloženosti u ljudi (dob od 9 do 15 godina) pri dozi od 10 mg, temeljno na AUC. Klinički značaj ovog nalaza za pedijatrijsku populaciju nije u potpunosti poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (djelomično hidrolizirani)  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
lecitin (soja) (E322)  
*Allura red AC Aluminium Lake* (E129)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

60 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bijeli PVC/PVDC/Al blister: Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prozirni PVC/PE/PVDC/Al blister: Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijeli PVC/PVDC/Al ili prozirni PVC/PE/PVDC/Al blister  
Pakiranje s 30x1 filmom obloženom tabletom u blisterima s jediničnom dozom.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ambrisentan AOP 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-617785375  
Ambrisentan AOP 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-194978440

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30.11.2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28.11.2023.