

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ambrisentan Teva 5 mg filmom obložene tablete  
Ambrisentan Teva 10 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Ambrisentan Teva 5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg ambrisentana.

#### Ambrisentan Teva 10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg ambrisentana.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži približno 75 mg laktoze (u obliku hidrata), 0,1 mg lecitina (soja) (E322) i 0,19 mg natrija.

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži približno 150 mg laktoze (u obliku hidrata), 0,2 mg lecitina (soja) (E322) i 0,37 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

#### Ambrisentan Teva 5 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele duguljaste filmom obložene tablete približnih dimenzija 8 x 4 mm, s utisnutim „5“ na jednoj i „405“ na drugoj strani tablete.

#### Ambrisentan Teva 10 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele duguljaste filmom obložene tablete približnih dimenzija 11 x 5,1 mm, s utisnutim „10“ na jednoj i „406“ na drugoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ambrisentan Teva 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.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

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

## Doziranje

### *Monoterapija ambrisentanom*

Ambrisentan Teva 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 Teva treba titrirati do 10 mg jednom na dan.

U ispitivanju AMBITION, 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.

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).

## 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 i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka (za dostupne podatke u mladih životinja, vidjeti dio 5.3).

### Način primjene

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, kikiriki, 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))  $>3 \times$  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  $>3 \times$  GGN (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 Teva 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 sa 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 Teva filmom obložene 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 Teva filmom obložene tablete sadrže lecitin koji se dobiva iz soje. Ako je bolesnik preosjetljiv na kikiriki ili soju, ambrisentan se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, 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 se 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 ispitivala 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).

## **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 ispitivanju ARIES-E 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

Sigurnost ambrisentana ocjenjivala se u monoterapiji i/ili kombiniranoj terapiji u kliničkim ispitivanjima provedenima u više od 1200 bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). Nuspojave identificirane u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 tjedana navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. U nastavku se navode i informacije iz dugoročnijih ispitivanja koja nisu bila kontrolirana placebom (ARIES-E i AMBITION [kombinacija s tadalafilom]). Pri dugoročnom liječenju i primjeni ambrisentana u kombinaciji s tadalafilom nisu identificirane nikakve prethodno nepoznate nuspojave. Sigurnosni profil pri dugotrajnijem praćenju u nekontroliranim ispitivanjima (prosječno praćenje 79 tjedana) bio je sličan onom opaženom u kratkotrajnim ispitivanjima. Prikazani su i podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja. Najčešće primijećene nuspojave kod primjene ambrisentana bile su periferni edem, retencija tekućine i glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu). 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).

### 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. Kategorije učestalosti ne uključuju druge čimbenike kao što su trajanje ispitivanja, već postojeće bolesti i karakteristike bolesnika na početku uključivanja u ispitivanje. Učestalost štetnih događaja temeljenih na iskustvima kliničkih ispitivanja ne odražavaju nužno učestalost nuspojava koje se susreću tijekom uobičajene kliničke prakse. Nuspojave unutar skupine iste učestalosti navedene su u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

	<b>Ambrisentan (ARIES-C i nakon stavljanja lijeka u promet)</b>	<b>Ambrisentan (AMBITION i ARIES-E)</b>	<b>Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
anemija (snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti hematokrita)	često <sup>1</sup>	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, osip, svrbež)	manje često	često	često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			

glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu)	vrlo često <sup>2</sup>	vrlo često	vrlo često
omaglica	često <sup>3</sup>	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji oka</i>			
zamagljen vid, oštećenje vida	nepoznato <sup>4</sup>	često	često
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
tinitus	NP	NP	često
iznenadan gubitak sluha	NP	NP	manje često
<i>Srčani poremećaji</i>			
zatajenje srca	često <sup>5</sup>	često	često
palpitacije	često	vrlo često	vrlo često
<i>Krvožilni poremećaji</i>			
hipotenzija	često <sup>3</sup>	često	često
navale crvenila	često	često	vrlo često
sinkopa	manje često <sup>3</sup>	često	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>			
epistaksa	često <sup>3</sup>	često	često
dispneja	često <sup>3,6</sup>	vrlo često	vrlo često
kongestija gornjih dišnih putova (npr. nosa, sinusa), sinusitis, nazofaringitis, rinitis	često <sup>7</sup>		
nazofaringitis		vrlo često	vrlo često
sinusitis, rinitis		često	često
kongestija nosa		vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
mučnina, povraćanje, proljev	često <sup>3</sup>		
mučnina		vrlo često	vrlo često
povraćanje		često	vrlo često
proljev		vrlo često	vrlo često
bol u abdomenu	često	često	često



konstipacija	često	često	često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4)	manje često <sup>3, 8</sup>	NP	NP
autoimuni hepatitis (vidjeti dio 4.4)	manje često <sup>3,8</sup>	NP	NP
porast vrijednosti jetrenih transaminaza	često <sup>3</sup>	NP	NP
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
osip	NP	često <sup>9</sup>	često <sup>9</sup>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
periferni edem, retencija tekućine	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol/nelagoda u prsnom košu	često	često	vrlo često
astenija	često <sup>3</sup>	često	često
umor	često <sup>3</sup>	vrlo često	vrlo često

NP – nije prijavljeno

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

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

<sup>3</sup> podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja i učestalost temeljena na iskustvu iz placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja

<sup>4</sup> podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja

<sup>5</sup> većina prijavljenih slučajeva zatajenja srca bila je povezana s retencijom tekućine. Podaci su dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja, učestalost je temeljena na statističkom modeliranju podataka iz placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja

<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> prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa, uključujući slučajeve egzacerbacije autoimunog hepatitisa, i oštećenje jetre tijekom terapije ambrisentanom

<sup>9</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.

#### 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 traži se 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.
- 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, placebom kontrolirana ključna ispitivanja faze 3 (ARIES-1 i 2). ARIES-1 je uključilo 201 bolesnika i uspoređivalo je ambrisentan od 5 mg i 10 mg s placebom. ARIES-2 je provedeno na 192 bolesnika, a uspoređivan je ambrisentan od 2,5 mg i 5 mg s placebom. 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 ispitivanju ARIES-1, i 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3;  $p<0,001$ ) u ARIES-2, za grupe ispitanika na 5 mg ispitivanog lijeka. Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD u 12-tom tjednu, u bolesnika na 10 mg u ARIES-1 je iznosilo 51,4 m (95% CI: 26,6 do 76,2;  $p<0,001$ ).

Provedena je i predviđena kombinirana analiza faze 3 (ARIES-C). 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 ARIES-2, 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 atriya, 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 ARIES-1 i 2 su mogli biti uključeni u dugoročno otvoreno, produženo ispitivanje ARIES-E ( $n=383$ ). 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 izloženosti 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 (AMB222), 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  $>3 \times$ GGN 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 ARIES-E, dvogodišnji rizik od razvoja povećanih serumskih razina aminotransferaze  $>3 \times$ GGN 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 (AMB220). 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 placebo 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 ARIES-E.

Tijekom ispitivanja interakcija lijekova na zdravim dobrovoljcima, nije nađen klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana ili sildenafilila, a kombinacija je bila dobro podnošena. Broj bolesnika koji su primali ambrisentan i sildenafil istovremeno bio je 22 (5,7%) u ARIES-E, te 17 (47%) u AMB222 ispitivanju. 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 (AMB112565/AMBITION) radi ocjenjivanja djelotvornosti početne kombinirane terapije ambrisentanom 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: 18 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%).

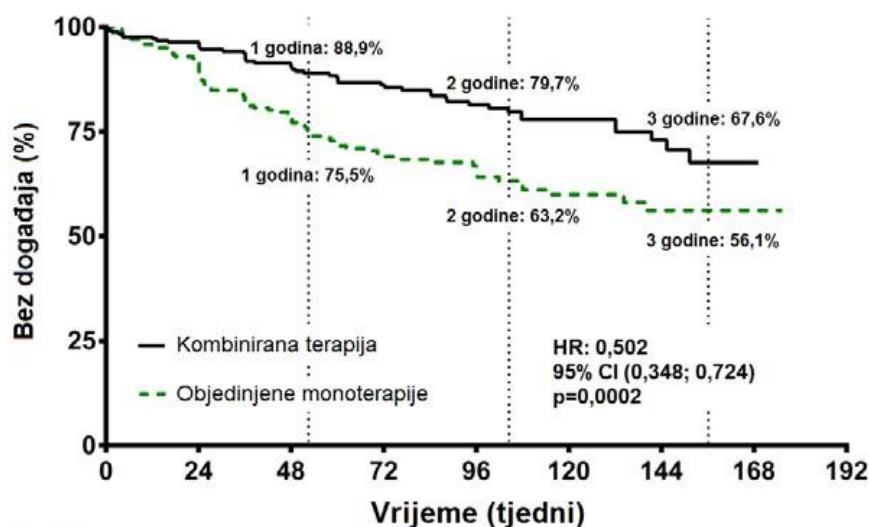
Bolesnici s bolešću funkcionalnog razreda II i III prema SZO-u imali su srednju početnu vrijednost 6MWD od 353 metara.

#### 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

### Vrijeme do kliničkog neuspjeha



Broj bolesnika pod rizikom:

Kombinacija:	253	229	186	145	106	71	36	4
Objed. monoterapije:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tablica 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Objedinjene monoterapije (N=247)	Monoterapija ambrisentanom (N=126)	Monoterapija tadalafilom (N=121)
<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

Ispitivale su se i sekundarne mjere ishoda:

Tablica 2

Sekundarne mjere ishoda (promjena od početka ispitivanja do 24. tjedna)	Ambrisentan + Tadalafil	Objedinjene monoterapije	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).

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

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

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).

### *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 dijelove 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 izloženosti 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 neurobihevioralnih 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  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (djelomično hidrolizirani)  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
makrogol 3350  
lecitin (soja) (E322)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVdC/papir/PET/Al blisteri.

Blisteri su pakirani u kutije od 10, 30, 60 i 120 filmom obloženih tableta.

Blisteri s jediničnom dozom su pakirani u kutije od 10x1, 30x1, 60x1 i 120x1 filmom obloženih tableta.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

Ambrisentan Teva 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-739997107  
Ambrisentan Teva 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-271635310

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

10. veljače 2020./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-