

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Daranda[®], 5 mg, film tablete
Daranda[®], 10 mg, film tablete

INN: ambrisentan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daranda 5 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži:
ambrisentan 5 mg

Daranda 10 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži:
ambrisentan 10 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Daranda 5 mg film tableta: jedna film tableta sadrži oko 47,5 mg laktoze, monohidrata, 0,14 mg lecitina (soje) (E322) i 0,022 mg Allura red AC (E129).

Daranda 10 mg film tableta: jedna film tableta sadrži oko 95 mg laktoze, monohidrata, 0,21 mg lecitina (soje) i 0,405 mg Allura red AC (E129).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Daranda, 5 mg

Bledoružičasta, kvadratna, konveksna film tableta, sa utisnutom oznakom "5" na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Daranda 10 mg

Ružičasta, duguljasta, bikonveksna film tableta, sa utisnutom oznakom "10" na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Daranda je indikovao za primenu u terapiji plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod odraslih pacijenata SZO funkcionalne klase II do III, uključujući primenu u kombinovanoj terapiji (videti odeljak 5.1). Efikasnost leka je dokazana kod idiopatske PAH (IPAH) i kod PAH udružene sa bolestima vezivnog tkiva.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje mora da započne lekar sa iskustvom u lečenju PAH.

Doziranje

Monoterapija ambrisentanom

Lek Daranda se primenjuje oralnim putem u početnoj dozi od 5 mg jednom dnevno i doza se može povećati do 10 mg dnevno zavisno od kliničkog odgovora i tolerancije.

Ambrisentan u kombinaciji sa tadalafilom

Kada se primenjuje u kombinaciji sa tadalafilom, lek Daranda treba titrirati do doze od 10 mg jednom dnevno.

U AMBITION studiji, pacijenti su primali ambrisentan u dozi od 5 mg dnevno tokom prvih 8 nedelja, nakon čega je doza titrirana do 10 mg, u zavisnosti od podnošljivosti (videti odeljak 5.1). Kada je korišćen u kombinaciji sa tadalafilom, lečenje pacijenata je započeto primenom doze od 5 mg ambrisentana i 20 mg tadalafila. Zavisno od podnošljivosti, doza tadalafila je povećana na 40 mg nakon 4 nedelje, a doza ambrisentana je povećana na 10 mg nakon 8 nedelja. Navedeno je postignuto kod više od 90% pacijenata. Doze takođe mogu biti smanjene, zavisno od tolerancije.

Na osnovu ograničenih podataka pokazano je da nagli prekid primene terapije lekom ambrisentan nije udružen sa ponovnim pogoršanjem PAH.

Ukoliko se istovremeno primenjuje sa lekom ciklosporin A, doza ambrisentana ne sme prelaziti 5 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje stanja pacijenta (videti odeljak 4.5 i 5.2).

Specijalne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Iskustvo u terapiji lekom ambrisentan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) je ograničeno; savetuje se oprez pri započinjanju terapije lekom ambrisentan kod navedene grupe pacijenata, naročito ukoliko se doza poveća na 10 mg.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Primena leka ambrisentan nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (sa cirozom ili bez nje). S obzirom na to da su glavni metabolički putevi ambrisentana glukuronidacija i oksidacija sa posledičnom eliminacijom putem žuči, kod pacijenata sa oštećenjem jetre očekivala bi se povećana izloženost (C_{max} i PIK) ambrisentana. Stoga lek ambrisentan ne treba primenjivati u terapiji pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ili u terapiji pacijenata sa klinički značajnim povećanjem nivoa hepatičkih aminotransferaza (tri puta veći nivo od gornje granice normalnih vrednosti (> 3 x GGNV); videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka ambrisentan kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod dece.

Način primene

Preporučuje se da se tableta proguta cela, može se uzimati sa hranom ili bez nje. Tabletu ne treba deliti, lomiti ili žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu, kikiriki, soju ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- trudnoća (videti odeljak 4.6)
- žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- dojenje (videti odeljak 4.6)
- teško oštećenje funkcije jetre (sa cirozom ili bez nje) (videti odeljak 4.2)
- osnovne vrednosti nivoa hepatskih aminotransferaza (aspartat aminotransferaza (AST) i/ili alanin aminotransferaza (ALT)) > 3 x GGNV (videti odeljak 4.2 i 4.4)
- idiopatska plućna fibroza (IPF), sa sekundarnom plućnom hipertenzijom ili bez nje (videti odeljak 5.1)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena ambrisentana nije ispitana kod dovoljnog broja pacijenata kako bi se ustanovio odnos koristi/rizika primene terapije kod pacijenata sa simptomima klase I PAH (prema klasifikaciji SZO).

Efikasnost primene ambrisentana u monoterapiji nije utvrđena kod pacijenata sa simptomima klase IV PAH (prema klasifikaciji SZO). Potrebno je razmotriti primenu terapije koja se preporučuje u teškom stadijumu bolesti (npr. epoprostenol) ukoliko se kliničko stanje pacijenta pogorša.

Funkcija jetre

Poremećaj funkcije jetre udružen je sa PAH. Slučajevi koji odgovaraju hepatitisu autoimunskog porekla, uključujući moguće pogoršanje prikrivenog hepatitisa autoimunskog porekla, oštećenje jetre i porast nivoa enzima jetre, potencijalno povezanih sa primenom terapije, zapaženi su prilikom primene ambrisentana (videti odeljak 4.8 i 5.1). Prema tome, pre početka primene terapije ambrisentanom potrebno je proveriti nivo hepatskih aminotransferaza (ALT i AST). Terapiju ambrisentanom ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata kod kojih su osnovne vrednosti ALT i/ili AST > 3xGGNV (videti odeljak 4.3).

Stanje pacijenata treba pratiti na pojavu znakova oštećenja jetre kao i pratiti vrednosti enzima ALT i AST na mesečnom nivou. Ukoliko kod pacijenata dođe do razvoja dugotrajnog, neobjašnjivog, klinički značajnog povećanja nivoa ALT i/ili AST ili ukoliko je povećanje nivoa ALT i/ili AST udruženo sa znacima ili simptomima oštećenja jetre (npr. žutica), potrebno je prekinuti primenu terapije ambrisentanom.

Kod pacijenata kod kojih ne postoje klinički simptomi oštećenja jetre ili žutica može biti razmotrena ponovna primena ambrisentana nakon stabilizacije nivoa hepatskih enzima. Preporučuje se konsultacija sa hepatologom.

Koncentracija hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i nivoa hematokrita dovodi se u vezu sa primenom lekova iz grupe antagonista endotelinskih receptora (ERA) uključujući ambrisentan. Najveći broj ovih događaja uglavnom je zabeležen u okviru prve 4 nedelje od početka primene terapije, dok se nakon navedenog perioda koncentracija hemoglobina uglavnom stabilizuje. Prosečne vrednosti smanjenja koncentracija hemoglobina u odnosu na početnu vrednost (u opsegu od 0,9 do 1,2 g/dL) održale su se do 4 godine terapije ambrisentanom u dugotrajnom produžetku otvorenog tipa Faze 3 pivotalnih kliničkih ispitivanja. U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi anemije, koja je zahtevala transfuziju krvnih ćelija (videti odeljak 4.8).

Ne preporučuje se primena ambrisentana kod pacijenata sa klinički značajnom anemijom. Preporučuje se da se nivoi hemoglobina i/ili hematokrita mere u toku primene terapije ambrisentanom, na primer nakon mesec dana od početka primene terapije, nakon tri meseca i nakon toga periodično, u skladu sa kliničkom praksom. Ukoliko se uoče klinički značajna smanjenja nivoa hemoglobina i/ili hematokrita i ukoliko su drugi mogući uzroci smanjenja isključeni, potrebno je razmotriti smanjenje doze leka ili prekid primene terapije. Incidenca pojave anemije bila je povećana kada je ambrisentan primenjivan u kombinaciji sa tadalafilom (učestalost neželjenog dejstva 15%) u odnosu na incidencu pojave anemije kada su ambrisentan i tadalafil primenjivani kao monoterapija (7% odnosno 11%, respektivno).

Zadržavanje tečnosti

Zabeležena je pojava perifernih edema u toku primene terapije lekovima iz grupe antagonista endotelinskih receptora uključujući ambrisentan. U većini slučajeva tokom kliničkih ispitivanja primene ambrisentana zabeleženi periferni edemi bili su blage do umerene težine, dok se sa većom učestalošću i ozbiljnošću mogu javiti kod pacijenata $\geq$ od 65 godina. Periferni edemi su češće prijavljeni pri primeni ambrisentana u dozi od 10mg u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8).

Zabeleženi su postmarketinški izveštaji o zadržavanju tečnosti za vreme višenedeljne primene ambrisentana i u pojedinim slučajevima je bila potrebna primena diuretika ili hospitalizacija pacijenta zbog izbacivanja tečnosti ili dekompenzovane srčane insuficijencije. Ukoliko je kod pacijenta zabeleženo prethodno postojeće opterećenje tečnošću, navedeno stanje potrebno je lečiti na odgovarajući način pre početka terapije ambrisentanom.

Ukoliko se u toku terapije ambrisentanom razvije retencija tečnosti od kliničkog značaja, praćena povećanjem telesne mase ili bez njenog povećanja, potrebna je dalja procena u cilju određivanja uzroka navedenog stanja, npr. primena ambrisentana ili postojeća srčana insuficijencija, kao i u cilju definisanja potrebe za primenom specifične terapije ili za prekidom terapije ambrisentanom. Incidenca pojave perifernog edema bila je povećana kada je ambrisentan primenjivan u kombinaciji sa tadalafilom (učestalost neželjenog dejstva 45%) u odnosu na incidencu pojave perifernog edema kada su ambrisentan i tadalafil primenjivani kao monoterapija (38% odnosno 28%, respektivno). Periferni edemi su se najčešće javljali tokom prvih mesec dana primene terapije.

Žene u reproduktivnom periodu

Terapija ambrisentanom ne sme biti započeta kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko je pre početka primene terapije rezultat testa na trudnoću negativan i ukoliko se primenjuju pouzdane kontraceptivne metode. Potrebno je konsultovati ginekologa ukoliko postoji nedoumica o kontraceptivnoj metodi koju je potrebno da primenjuje pacijentkinja. Preporučuje se primena testa na trudnoću na mesečnom nivou tokom terapije ambrisentanom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Venookluzivna bolest pluća

U toku terapije vazodilatatornim lekovima, kao što su lekovi iz grupe ERA, kod pacijenata sa anamnezom venookluzivne bolesti pluća prijavljeni su slučajevi plućnog edema. Posledično, ukoliko kod pacijenata sa PAH tokom terapije ambrisentanom, dođe do razvoja plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost postojanja venookluzivne bolesti pluća.

Istovremena primena drugih lekova

Potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenata kod kojih se primenjuje terapija ambrisentanom prilikom započinjanja primene rifampicina (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Pomoćne supstance

Lek Daranda, film tableta sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktozne malapsorpcije ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Daranda sadrži azo boju Alura red AC (E 129) koja može izazvati alergijske reakcije.

Lek Daranda sadrži lecitin (soju). Ukoliko je pacijent preosetljiv na kikiriki ili soju, ne smeju koristiti ambrisentan (videti odeljak 4.3).

Lek Daranda sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U *in vitro* i *in vivo* uslovima prekliničkih ispitivanja, uočeno je da ambrisentan, u klinički relevantnim koncentracijama, ne inhibira i ne indukuje metaboličke enzime faze I i II, ukazujući na nizak potencijal ambrisentana da menja profil lekova koji se metabolišu ovim putevima.

Potencijal ambrisentana da indukuje aktivnost CYP3A4 enzima ispitivana je kod zdravih dobrovoljaca i dobijeni rezultati ukazuju na nedostatak induktivnog efekta leka ambrisentan na CYP3A4 izoenzim.

Ciklosporin A

Istovremena primena ambrisentana i ciklosporina A u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do dvostrukog povećanja izloženosti ambrisentanu. Do povećanja može doći usled inhibicije transportera ili metaboličkih enzima uključenih u farmakokinetiku ambrisentana od strane ciklosporina A. Prema tome, u slučaju istovremene primene ciklosporina A potrebno je ograničiti dozu ambrisentana na 5 mg, primenjenu jednom dnevno (videti odeljak 4.2). Primena višekratnih doza ambrisentana nema uticaja na izloženost ciklosporinu A i stoga nije potrebno podešavanje doze ciklosporina A.

Rifampicin

Istovremena primena ambrisentana i rifampicina (inhibitor organske anjonske pumpe (eng. *organic anion transporting polypeptide*, OATP)), snažan induktor enzima CYP3A i 2C19 i induktor P-gp i uridin-difosfoglukuronoziltransferaza (UGTs)) bila je udružena sa prolaznim (približno dvostrukim) povećanjem izloženosti ambrisentanu nakon primene početnih doza kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, do osmog dana primene terapije rifampicinom u stanju ravnoteže nije bilo klinički značajnog uticaja na izloženost ambrisentanu. Potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenata kod kojih se primenjuje ambrisentan prilikom započinjanja terapije rifampicinom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Inhibitori fosfodiesteraze

Istovremena primena leka ambrisentan sa inhibitorima fosfodiesteraze ili sildenafilom ili tadalafilom (oba su supstrati enzima CYP3A4) kod zdravih dobrovoljaca nije značajno uticala na farmakokinetiku i inhibitora fosfodiesteraze ili ambrisentana (videti odeljak 5.2).

Ostali lekovi za terapiju PAH

Efikasnost i bezbednost primene ambrisentana prilikom istovremene primene sa drugim lekovima za terapiju PAH (npr. prostanoidi i simulatori solubilne gvanilat ciklaze) nisu posebno ispitivani u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima pacijenata sa PAH (videti odeljak 5.1). Na osnovu poznatih podataka o biotransformaciji, ne očekuju se specifične interakcije sa stimulatorima solubilne gvanilat ciklaze ili prostanoidima (videti odeljak 5.2). Ipak, nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcije sa ovim lekovima. Zato se preporučuje oprez prilikom istovremene primene.

Oralni kontraceptivi

U kliničkom ispitivanju sprovedenom na zdravim dobrovoljcima, primena ambrisentana u dozi od 10 mg jednom dnevno u stanju ravnoteže nije značajno uticala na farmakokinetiku pojedinačno primenjene doze etinil estradiola ili noretindrona, komponenti kombinovanih oralnih kontraceptiva (videti odeljak 5.2). Na osnovu navedenog farmakokinetičkog ispitivanja, ne očekuje se značajan uticaj ambrisentana na izloženost estrogenskih ili progesteronskih kontraceptivnih lekova.

Varfarin

Ambrisentan nema dejstva na farmakokinetiku u stanju ravnoteže i antikoagulantnu aktivnost varfarina kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.2). Varfarin takođe ne ispoljava klinički značajna dejstva na farmakokinetiku ambrisentana. Dodatno, kod pacijenata kojima je primenjena terapija ambrisentanom, primena ambrisentana nije imala dejstva na nedeljnu dozu antikoagulantnog leka tipa varfarina, protrombinsko vreme (PT) kao i na internacionalni normalizovani odnos (INR).

Ketokonazol

Primena ketokonazola (snažnog inhibitora enzima CYP3A4) u stanju ravnoteže nije dovela do klinički značajnog povećanja izloženosti ambrisentanu (videti odeljak 5.2).

Uticaj leka ambrisentan na ksenobiotske transportere

U *in vitro* uslovima ambrisentan ne ispoljava inhibitorski efekat na humane transportere u klinički značajnim koncentracijama, uključujući P-glikoprotein (Pgp), protein rezistencije na rak dojke (BCRP), protein višestruke otpornosti na lekove 2 (MRP2), pumpu žučnih soli (BSEP), organsku anjonsku pumpu (OATP1B1 i OATP1B3) i natrijum-tauroholat kotransporter (NTCP).

Ambrisentan je supstrat za efluks posredovan Pgp.

In vitro ispitivanja na hepatocitima pacova takođe su pokazala da ambrisentan nije indukovao ekspresiju proteina Pgp, BSEP ili MRP2.

Primena ambrisentana u uslovima metaboličke ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajna dejstva na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina, koji je supstrat Pgp (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Terapija ambrisentanom ne sme biti započeta kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko je rezultat testa na trudnoću negativan i ukoliko se primenjuju pouzdane metode kontracepcije. U toku terapije ambrisentanom preporučuje se obavljanje testa na trudnoću na mesečnom nivou.

Trudnoća

Primena ambrisentana je kontraindikovana u toku trudnoće (videti odeljak 4.3). Ispitivanja na životinjama pokazala su da ambrisentan ima teratogeno dejstvo. Ne postoje iskustva primene leka na ljudima.

Žene koje primaju ambrisentan moraju biti upoznate sa rizikom od oštećenja ploda; ukoliko dođe do trudnoće, primeniti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se ambrisentan izlučuje u majčino mleko. Izlučivanje ambrisentana u majčino mleko nije ispitivano kod životinja. Stoga je dojenje kontraindikovano kod žena koje su na terapiji ambrisentanom (videti odeljak 4.3).

Fertilitet kod muškaraca

Razvoj testikularne tubularne atrofije kod mužjaka ispitivanih životinja povezan je sa dugotrajnom primenom antagonista endotelinskih receptora (ERAs) uključujući ambrisentan (videti odeljak 5.3). Iako u ispitivanju ARIES-E, tokom dugoročne primene, nije dobijen jasan dokaz o štetnom delovanju ambrisentana na broj spermatozoida, hronična primena ambrisentana je povezana sa promenama u markerima spermatogeneze. Primećeno je smanjenje koncentracije inhibina B u plazmi i povećanje koncentracije FSH u plazmi. Dejstvo na fertilitet kod muškaraca nije poznato, ali se smanjenje spermatogeneze ne može isključiti. U kliničkim ispitivanjima dugotrajna primena leka ambrisentan nije bila udružena sa promenom nivoa testosterona u plazmi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ambrisentan ispoljava blagi ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Treba uzeti u obzir klinički status pacijenta i profil neželjenih dejstava ambrisentana (kao što su hipotenzija, vrtoglavica, astenija, umor) prilikom razmatranja sposobnosti pacijenta za obavljanje zadataka koji zahtevaju rasuđivanje, motorne ili kognitivne veštine (videti odeljak 4.8). Pacijente treba upozoriti na uticaj ambrisentana pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost primene ambrisentana procenjena je u monoterapiji i/ili u kombinovanoj terapiji na osnovu kliničkih studija na više od 1200 pacijenata sa PAH (videti odeljak 5.1). Neželjene reakcije identifikovane u okviru 12-nedeljnog placebo kontrolisanog kliničkog ispitivanja, navedene su u daljem tekstu, po klasama sistema organa i učestalosti pojave.

Informacije dobijene iz dužih kliničkih ispitivanja koja nisu placebo kontrolisana (ARIES-E i AMBITION (kombinacija sa tadalafilom)), se takođe navode dalje u tekstu. Nisu identifikovana prethodno nepoznata neželjena dejstva prilikom dugotrajne primene ili prilikom primene ambrisentana u kombinaciji sa tadalafilom.

Nakon dužeg praćenja u okviru nekontrolisanih kliničkih ispitivanja (prosečno praćenje od 79 nedelja), bezbednosni profil leka bio je identičan bezbednosnom profilu leka utvrđenom na osnovu kratkotrajnih kliničkih ispitivanja. Podaci dobijeni rutinskim praćenjem farmakovigilance su takođe uključeni.

Najčešća neželjena dejstva zabeležena prilikom primene ambrisentana su periferni edemi, retencija tečnosti i glavobolja (uključujući glavobolju sinusnog porekla, migrenu). Primena veće doze (od 10 mg) je povezana sa većom incidencom navedenih neželjenih dejstava. Periferni edem poprima ozbiljniji karakter kod pacijenata ≥ 65 godina u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Za dozno zavisne neželjene reakcije, kategorija učestalosti pojave odražava veću dozu ambrisentana. Kategorije učestalosti ne uzimaju u obzir druge faktore kao što su različito trajanje ispitivanja, prethodno postojeća stanja i osnovne karakteristike pacijenata. Kategorije učestalosti pojave neželjenih reakcija zasnovane na iskustvu kliničkih ispitivanja, ne moraju da ukazuju na učestalost pojave neželjenih reakcija koje se javljaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene po opadajućem redosledu ozbiljnosti simptoma.

	Ambrisentan (ARIES-C i postmarketinški)	Ambrisentan (AMBITION i ARIES-E)	Kombinacija sa tadalafilom (AMBITION)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			
Anemija (smanjenje nivoa hemoglobina, smanjenje vrednosti hematokrita)	Često ¹	Veoma često	Veoma često
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
Reakcije preosetljivosti (npr. angioedem, osip, pruritus)	Povremeno	Često	Često
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
Glavobolja (uključujući glavobolju sinusnog porekla, migrenu)	Veoma često ²	Veoma često	Veoma često
Vrtoglavica	Često ³	Veoma često	Veoma često
<i>Poremećaji oka</i>			
Zamagljen vid, oštećenje vida	Nepoznato ⁴	Često	Često
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
Tinitus	NP	NP	Često
Iznenadni gubitak sluha	NP	NP	Povremeno
<i>Kardiološki poremećaji</i>			
Srčana insuficijencija	Često ⁵	Često	Često
Palpitacije	Često	Veoma često	Veoma često
<i>Vaskularni poremećaji</i>			

Hipotenzija	Često ³	Često	Često
Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	Često	Često	Veoma često
Sinkopa	Povremeno ³	Često	Često
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
Epistaksa	Često ³	Često	Često
Dispneja	Često ^{3,6}	Veoma često	Veoma često
Kongestija gornjih respiratornih puteva (npr. nosa, sinusa), sinuzitis, nazofaringitis, rinitis	Često ⁷		
Nazofaringitis		Veoma često	Veoma često
Sinuzitis, rinitis		Često	Često
Kongestija nosa		Veoma često	Veoma često
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
Mučnina, povraćanje, dijareja	Često ³		
Mučnina		Veoma često	Veoma često
Povraćanje		Često	Veoma često
Dijareja		Veoma često	Veoma često
Abdominalni bol	Često	Često	Često
Konstipacija	Često	Često	Često
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			
Oštećenje jetre (videti odeljak 4.4)	Povremeno ^{3,8}	NP	NP
Autoimuni hepatitis (videti odeljak 4.4)	Povremeno ^{3,8}	NP	NP
Povišen nivo transaminaza jetre	Često ³	NP	NP
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
Osip	NP	Često ⁹	Veoma često ⁹
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
Periferni edem, retencija tečnosti	Veoma često	Veoma često	Veoma često
Bol/nelagodnost u grudima	Često	Često	Veoma često
Astenija	Često ³	Često	Često
Umor	Često ³	Veoma često	Veoma često

NP Nije prijavljeno

¹ Videti deo "Opis odabranih neželjenih dejstava".

² Učestalost pojave glavobolje veća je prilikom primene ambrisentana u dozi od 10mg.

³ Podaci dobijeni tokom rutinskog praćenja farmakovigilance i učestalost zasnovana na iskustvu iz placebokontrolisanog kliničkog ispitivanja.

⁴ Podaci dobijeni tokom rutinskog praćenja farmakovigilance

⁵ Većina prijavljenih slučajeva srčane insuficijencije bila je povezana sa zadržavanjem tečnosti. Podaci su dobijeni tokom rutinskog praćenja farmakovigilance, učestalost je zasnovana na statističkom modelovanju podataka iz placebo-kontrolisanog kliničkog ispitivanja.

⁶ Slučajevi pogoršanja dispneje nejasne etiologije zabeleženi su ubrzo nakon primene ambrisentana.

⁷ Incidenca nazalne kongestije je dozno-zavisna u toku primene terapije ambrisentanom.

⁸ U toku primene terapije ambrisentanom, opisani su slučajevi autoimunog hepatitisa, uključujući slučajeve pogoršanja autoimunskog hepatitisa i oštećenja jetre.

⁹ Osip uključuje eritemski osip, generalizovani osip, papularni osip i pruritički osip

Opis odabranih neželjenih dejstava

Smanjenje nivoa hemoglobina

Tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su slučajevi anemije, koja je zahtevala transfuziju krvnih ćelija (videti odeljak 4.4). Učestalost pojave smanjenja nivoa hemoglobina (anemije) veća je prilikom primene ambrisentana u dozi od 10 mg. U toku 12-nedeljne placebo kontrolisane faze 3 kliničkih ispitivanja, došlo je do smanjenja srednje vrednosti koncentracije hemoglobina kod pacijenata kojima je primenjena terapija ambrisentanom, koje je zapaženo već u 4. nedelji primene terapije (smanjenje za 0,83g/dL); prosečne vrednosti promena u odnosu na početno stanje, stabilizovale su se tokom narednih 8 nedelja. Kod ukupno 17 pacijenata (6,5%), kojima je primenjena terapija ambrisentanom, došlo je do smanjenja vrednosti nivoa hemoglobina za $\geq 15\%$ u odnosu na početno stanje, što je bilo ispod donje granice normalnih vrednosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje iskustva u primeni dnevne doze ambrisentana veće od 10 mg u terapiji pacijenata sa PAH. Primena pojedinačnih doza od 50 mg i 100 mg (doze koja je 5 do 10 puta veća od maksimalno preporučene doze) kod zdravih dobrovoljaca bila je udružena sa pojavom glavobolje, crvenila uz osećaj vrućine, ošamućenosti, mučnine i nazalne kongestije.

S obzirom na mehanizam dejstva, predoziranje ambrisentanom može potencijalno dovesti do hipotenzije (videti odeljak 5.3). U slučaju izrazite hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna podrška. Ne postoji specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi

ATC šifra: C02KX02

Mehanizam dejstva

Ambrisentan je namenjen za oralnu upotrebu, pripada grupi lekova propanoinske kiseline, ERA - selektivan za endotelin A (ETA) receptore. Endotelin ima značajnu ulogu u patofiziologiji PAH.

- Ambrisentan je snažan (K_i 0.016 nM) i visoko selektivan ET_A antagonist (približno 4000 puta je veća selektivnost za ET_A receptore u odnosu na ET_B receptore).
- Ambrisentan blokira ET_A podtip receptora, lokalizovane prvenstveno na ćelijama glatke muskulature krvnih sudova srca i kardiomiocitima. Na ovaj način sprečava se aktivacija endotelina, posredovana sekundarnim prenosnim sistemima, koja može dovesti do vazokonstrikcije i proliferacije ćelija glatke muskulature.
- Na osnovu veće selektivnosti ambrisentana za ET_A u odnosu na ET_B receptore, očekuje se da se zadrži ET_B receptorom posredovana produkcija vazodilatatornih agenasa azot-oksida i prostaciklina.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedena su dva randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, placebo kontrolisana, pivotalna klinička ispitivanja faze 3 (ARIES-1 i 2). U okviru kliničkog ispitivanja ARIES-1, u koje je uključen 201 pacijent, poređena je primena ambrisentana jačine 5 mg i 10 mg sa placebo. U okviru kliničkog ispitivanja ARIES-2, na 192 pacijenta, poređena je primena ambrisentana jačine 2,5 mg i 5 mg sa placebo. U okviru oba klinička ispitivanja, ambrisentan je primenjen u okviru dodatne/osnovne terapije pacijenata, koja je trebalo da uključi kombinaciju digoksina, antikoagulanasa, diuretika, kiseonika i vazodilatatora (blokatori kalcijumovih kanala, ACE inhibitori). Pacijenti koji su bili uključeni imali su IPAH ili PAH udruženu sa bolestima vezivnog tkiva (PAH-CTD). Većina pacijenata imala je simptome klase II (38,4%) ili klase III (55%), prema definiciji SZO. Pacijenti sa postojećim oboljenjima jetre (ciroza jetre ili klinički značajno povećane vrednosti aminotransferaza), kao i pacijenti kojima je primenjena druga, ciljana terapija za lečenje PAH (npr. prostanoidi) nisu bili uključeni u navedena klinička ispitivanja. U navedenim studijama nisu procenjivani hemodinamski parametri.

Primarni parametar praćenja ishoda definisan za fazu 3 kliničkih ispitivanja bio je poboljšanje fizičke sposobnosti procenjene na osnovu promena u odnosu na početno stanje u toku šetnje u trajanju od šest minuta (eng. *6 minute walk distance* - 6MWD) nakon 12 nedelja primene terapije. U okviru oba klinička ispitivanja, terapija ambrisentanom u obe jačine dovela je do značajnog poboljšanja u toku šetnje u trajanju od šest minuta (6MWD).

Placebo-prilagođeno poboljšanje srednje vrednosti 6MWD u 12. nedelji u odnosu na početno stanje bilo je 30,6 m (95% CI: 2,9 do 58,3; $p=0,008$) u toku kliničkog ispitivanja ARIES-1 odnosno 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3; $p<0,001$) u toku kliničkog ispitivanja ARIES-2 za grupu kojoj je primenjen ambrisentan u dozi od 5 mg. Placebo-prilagođeno poboljšanje srednje vrednosti 6MWD u 12. nedelji u odnosu na početno stanje bilo je 51,4 m (95% CI: 26,6 do 76,2; $p<0,001$) u toku kliničkog ispitivanja ARIES-1 za grupu kojoj je primenjen ambrisentan u dozi od 10 mg.

Sprovedene su prethodno definisane kombinovane analize faze 3 kliničkih ispitivanja (ARIES-C). Placebo prilagođeno poboljšanje srednje vrednosti 6MWD iznosilo je 44,6 m (95% CI: 24,3 do 64,9; $p<0,001$) za primenjenu dozu leka od 5mg i 52,5 m (95% CI: 28,8 do 76,2; $p<0,001$) za primenjenu dozu leka od 10mg.

U okviru kliničkog ispitivanja ARIES-2 (grupa sa kombinovanom dozom), primena ambrisentana je značajno odložila vreme klinički značajnog pogoršanja PAH u odnosu na placebo ($p<0,001$), odnos rizika pokazuje smanjenje od 80% (95% CI: 47% do 92%). Merenja su obuhvatila slučajeve smrti, transplantacije pluća, hospitalizacije zbog PAH, atrijalne septostomije, dodavanje drugih PAH terapijskih agenasa, kao i kriterijum ranog napuštanja. Statistički značajno povećanje ($3,41 \pm 6,96$) zapaženo je u grupi kojoj je primenjena kombinovana doza, na skali SF-36 u odnosu na grupu na placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Terapija ambrisentanom dovela je do statistički značajnog poboljšanja Borg-ovog indeksa dispneje (eng. *borg dyspnea index* - BDI) u 12. nedelji (placebo-prilagođen BDI od -1,1 (95% CI: -1,8 do -0,4; $p=0,019$; grupa sa kombinovanom dozom)).

Podaci iz dugotrajnih kliničkih ispitivanja

Pacijenti, koji su bili uključeni u klinička ispitivanja ARIES-1 i 2 mogli su biti uključeni i u dugoročno, otvoreno, produženo kliničko ispitivanje ARIES-E ($n=383$). Kombinovana srednja vrednost izloženosti bila je

približno 145±80 nedelja, a maksimalna izloženost bila je približno 295 nedelja. Glavni primarni parametar praćenja ishoda navedenog ispitivanja bili su incidenca i ozbiljnost neželjenih događaja povezanih sa dugotrajnom izloženosti ambrisentanu, uključujući ispitivanja vrednosti rezultata testova za određivanje funkcije jetre u serumu. Bezbednosni podaci zabeleženi pri dugotrajnoj izloženosti ambrisentanu u navedenom ispitivanju bili su generalno u skladu sa podacima zabeleženim u placebo-kontrolisanim ispitivanjima u trajanju od 12 nedelja.

Uočena je verovatnoća preživljavanja od 93% nakon jedne godine, 85% nakon dve godine i 79% nakon tri godine za pacijente kojima je bila primenjena terapija ambrisentanom (grupa sa kombinovanim dozama ambrisentana).

U otvorenom kliničkom ispitivanju (AMB222), ispitivana je primena ambrisentana na 36 pacijenata u cilju procene incidence povećanja koncentracija aminotransferaza u serumu pacijenata kojima je prethodno prekinuta terapija lekovima iz grupe ERA, usled poremećaja nivoa aminotransferaza. Tokom, prosečno 53 nedeljne terapije ambrisentanom, ni kod jednog od uključenih pacijenata u serumu nije potvrđena vrednost ALT > 3xGGNV, koja bi zahtevala potpuni prekid terapije. U okviru ovog perioda, kod 50% pacijenata povećana je doza ambrisentana sa 5 mg na 10 mg.

Kumulativna incidenca poremećaja serumske aminotransferaze > 3xGGNV u drugoj i trećoj fazi ispitivanja (uključujući produženje otvorenih studija) bila je 17 od 483 pacijenta tokom prosečnog trajanja izloženosti leku od 79,5 nedelja. Navedena incidenca predstavlja stopu od 2,3 događaja na 100 pacijentovih godina izlaganja ambrisentanu. U dugoročnom, produženom ispitivanju ARIES-E otvorenog tipa, dvogodišnji rizik od razvoja povećanja nivoa aminotransferaza u serumu >3xGGNV kod pacijenata lečenih ambrisentanom bio je 3,9 %.

Ostale kliničke informacije

Poboljšanje hemodinamskih parametara posmatrano je kod pacijenata sa PAH nakon 12 nedelja (n=29) u fazi 2 kliničkog ispitivanja (AMB220). Primena terapije ambrisentanom dovela je do povećanja prosečnog srčanog indeksa, do pada prosečne vrednosti pritiska u plućnoj arteriji, kao i do smanjenja srednjeg plućnog vaskularnog otpora.

Prijavljeno je smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom terapije ambrisentanom. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 nedelja, srednja vrednost smanjenja sistolnog, odnosno dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na početne vrednosti sve do kraja terapije bila je 3 mmHg, odnosno 4,2 mmHg. Srednje vrednosti smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska održale su se do 4 godine terapije ambrisentanom u toku dugoročnog ispitivanja ARIES-E otvorenog tipa.

Prilikom ispitivanja interakcija lekova na zdravim dobrovoljcima, nije uočen klinički značajan efekat na farmakokinetiku ambrisentana ili sildenafilila, a navedena kombinacija je dobro podnošena. Broj pacijenata kojima je istovremeno primenjena terapija ambrisentanom i sildenafilom u toku kliničkih ispitivanja ARIESE i AMB222 bio je 22 (5.7%) odnosno 17 pacijenata (47%), respektivno. Kod navedenih pacijenata, nisu identifikovani dodatni bezbednosni problemi.

Klinička efikasnost u kombinaciji sa tadalafilom

Sprovedeno je multicentrično, dvostruko slepo, sa aktivnim lekom kontrolisano kliničko ispitivanje faze 3 (AMB112565/AMBITION) vođeno događajem radi procene efikasnosti početne kombinacije ambrisentana i tadalafila u odnosu na monoterapiju ili ambrisentanom ili tadalafilom, kod 500 prethodno lečenih pacijenata sa PAH, randomizovanih u grupe 2:1:1. Nijedan pacijent nije primio samo placebo. Primarna analiza je bila kombinovana grupa u poređenju sa objedinjenim grupama kojima je primenjena monoterapija. Takođe su sprovedena dodatna poređenja grupe koja je primala kombinovanu terapiju i individualne grupe na monoterapiji. U skladu sa kriterijumima ispitivača, pacijenti sa ozbiljnom anemijom, retencijom tečnosti ili retkim bolestima retine nisu bili uključeni. Takođe, nisu bili uključeni ni pacijenti sa vrednostima ALT i AST >2xGGNV.

Na početku ispitivanja, 96% pacijenata prethodno nije primalo nikakvu terapiju specifičnu za PAH, a prosečno vreme od dijagnoze do uključivanja u ispitivanje iznosilo je 22 dana. Pacijenti su započinjali terapiju primenom

ambrisentana u dozi od 5 mg i tadalafilu u dozi od 20 mg, nakon čega je doza tadalafila titrirana do 40 mg u 4. nedelji, a doza ambrisentana do 10 mg u 8. nedelji, pod uslovom da nije bilo nikakvih problema sa tolerancijom. Srednje trajanje dvostruko slepe kombinovane terapije bilo je duže od 1,5 godina.

Primarni parametar praćenja je bilo vreme do pojave prvog događaja kliničkog neuspeha, definisanog kao:

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

Prosečna starosti svih pacijenata bila je 54 godine (standardna devijacija: 15; opseg: od 18 do 75 godina). Na početku ispitivanja su uključeni pacijenti sa SZO funkcionalnom klasom II (31%) i III (69%). Idiopatski ili nasledni PAH je bio najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji (56%), nakon čega slede PAH povezan sa bolešću vezivnog tkiva (37%), PAH povezan sa primenom lekova i toksina (3%), korigovana jednostavna kongenitalna bolest srca (2%) i HIV (2%). Pacijenti SZO funkcionalne klase II i III imali su početnu prosečnu vrednost 6MWD od 353 metara.

Ciljevi praćenja parametara

U poređenju sa objedinjenim podacima iz grupa lečenih monoterapijom, primena kombinovane terapije smanjila je rizik od kompozitne mere ishoda – kliničkog neuspeha za 50 % (stopa rizika [HR]: 0,502; 95% CI: 0,384 do 0,724; $p = 0,0002$) do poslednjeg kontrolnog pregleda [Slika 1 i Tabela 1]. Efekat terapije zasnivao se na smanjenju hospitalizacija za 63% uz primenu kombinovane terapije, uspostavljen je rano i bio je održiv. Efikasnost kombinovane terapije na primarni ishod je bila konzistentna kada se uporedi sa individualnom monoterapijom, kao i u okviru podgrupa podeljenih prema starosti, etničkoj pripadnosti, geografskoj regiji i etiologiji (idiopatski PAH/nasledni PAH i PAH povezan sa bolešću vezivnog tkiva). Efekat je bio značajan i za pacijente SZO funkcionalnom klase II i za pacijente SZO funkcionalnom klase III.

Slika 1

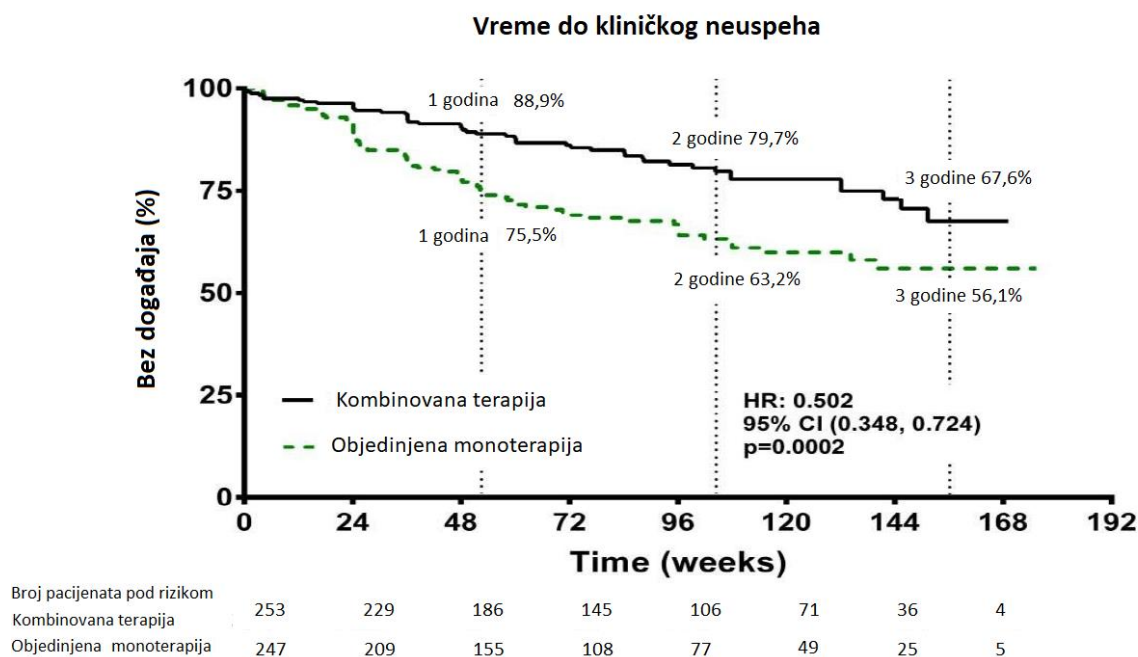


Tabela1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Objedinjena monoterapija (N=247)	Monoterapija ambrisentanom (N=126)	Monoterapija tadalafilom (N=121)
Vreme do prvog događaja kliničkog neuspeha (ocenjen događaj)				
Klinički neuspeh, br. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-vrednost, <i>Log-rank</i> test		0,0002	0,0004	0,0045
Pojava okarakterisana kao događaj kliničkog neuspeha (ocenjen događaj)				
Smrt (bilo koji uzrok)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacija usled 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)
Vreme do prve hospitalizacije usled pogoršanja PAH-a (ocenjen događaj)				
Prva hospitalizacija, br. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-vrednost, <i>Log-rank</i> test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundarni parametar praćenja ishoda

Ispitivali su se i sekundarni parametri praćenja ishoda:

Tabela 2

Sekundarni parametri praćenja ishoda (promena od početka ispitivanja do 24. nedelje)	Ambrisentan + Tadalafil	Objedinjena monoterapija	Razlika i interval pouzdanosti	p-vrednost
NT-proBNP (engl. N-terminal proBrain Natriuremic Peptide) (% 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. nedelji	39	29	Stopa rizika 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (metri, medijana promena)	49	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatska plućna fibroza

Sprovedeno je ispitivanje na 492 pacijenta (ambrisentan N=329, placebo N=163) sa idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), od kojih je njih 11% imalo sekundarnu plućnu hipertenziju (WHO grupa 3), ali je ranije prekinuto, kada je utvrđeno da se primarni cilj efikasnosti neće postići (ispitivanje ARTEMIS-IPF). Devedeset događaja (27%) progresije IPF (uključujući hospitalizaciju zbog respiratornih događaja) ili smrti je zapaženo u grupi pacijenata na terapiji ambrisentanom u odnosu na 28 događaja (17%) u placebo grupi. Zbog toga je primena ambrisentana kontraindikovana za lečenje pacijenata sa IPF sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (videti odeljak 4.3).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ambrisentan se brzo apsorbuje kod ljudi. Nakon oralne primene, maksimalne koncentracije leka ambrisentan u plazmi (C_{max}) obično se postižu oko 1,5 časova nakon primene doze, sa ili bez unošenja hrane. C_{max} i PIK, u okviru terapijskih doza, povećavaju se proporcionalno sa povećanjem doze. Stanje metaboličke ravnoteže se obično postiže nakon primene terapije u periodu od 4 dana.

Ispitivanje uticaja hrane na primenu ambrisentana kod zdravih ispitanika u uslovima gladovanja, kao i prilikom uzimanja obroka bogatog mastima ukazala su da se vrednost C_{max} smanjila za 12%, dok je vrednost PIK ostala nepromenjena. Ovo smanjenje maksimalne koncentracije nije od kliničkog značaja, stoga se ambrisentan može uzimati sa ili bez hrane.

Distribucija

Ambrisentan se u velikoj meri vezuje za proteine plazme. U *in vitro* uslovima, vezivanje ambrisentana za proteine plazme bilo je, u proseku 98.8% i nije zavisilo od koncentracije u opsegu između 0.2-20 mikrograma/mL.

Ambrisentan se uglavnom vezuje za albumin (96.5%), dok se u manjoj meri vezuje za alfa1-kiseli glikoprotein.

Distribucija ambrisentana u eritrocite je mala, sa prosečnim odnosom krv/plazma od 0,57 kod muškaraca odnosno 0,61 kod žena.

Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidski (propanoinska kiselina) ERA.

Glukuronidacija ambrisentana odvija se pomoću nekoliko UGT izoenzima (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S) do oblika ambrisentan-glukuronid (13%). Ambrisentan takođe prolazi oksidativni metabolizam uglavnom putem CYP3A4 i u manjoj meri putem CYP3A5 i CYP2C19 enzima do oblika 4-hidroksimetil ambrisentan (21%), koji se potom dalje glukuronidacijom prevodi u 4-hidroksimetil ambrisentan-glukuronid (5%). Afinitet vezivanja 4-hidroksimetil ambrisentan za humane endotelinske receptore je 65 puta manji nego afinitet ambrisentana. Stoga se ne očekuje da izmerene koncentracije 4-hidroksimetil ambrisentana u plazmi (približno 4% u odnosu na ambrisentan), doprinesu farmakološkom dejstvu leka ambrisentana.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja pokazuju da je ambrisentan u koncentraciji od 300 mikromola pokazao manje nego 50%-tnu inhibiciju UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%), kao i enzima citohrom P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). *In vitro*, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama ne inhibira humane transportere, uključujući Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 i NTCP. Pored toga, ambrisentan nije indukovao ekspresiju proteina MRP2, Pgp ili BSEP na hepatocitima pacova. Sveukupno, podaci iz *in vitro* ispitivanja ukazuju da ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama (C_{max} u plazmi do 3,2 mikromola) ne bi trebalo da ima uticaj na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ili na enzime citohrom P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, niti na transport putem BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ili NTCP.

Dejstva ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku i farmakodinamiku primene pojedinačne doze varfarina (25 mg), mereno pomoću PT i INR, bili su ispitivani na 20 zdravih dobrovoljaca. Ambrisentan nije imao klinički značajna dejstva na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina. Slično, istovremena primena sa varfarinom nije imala uticaj na farmakokinetiku ambrisentana (videti odeljak 4.5).

Dejstvo primene sildenafilu u toku 7 dana (20 mg tri puta dnevno) na farmakokinetiku primene pojedinačne doze ambrisentana, kao i dejstva primene ambrisentana u toku 7 dana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku primene pojedinačne doze sildenafilu, bili su ispitivani na 19 zdravih dobrovoljaca. Sa izuzetkom porasta vrednosti C_{max} sildenafilu za 13% prilikom istovremene primene sa ambrisentanom, nije bilo drugih promena farmakokinetičkih parametara sildenafilu, N-desmetil-sildenafilu i ambrisentana. Navedeni blagi porast vrednosti C_{max} sildenafilu ne smatra se klinički značajnim (videti odeljak 4.5).

Dejstva ambrisentana u stanju metaboličke ravnoteže (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku primene pojedinačne doze tadalafila, kao i dejstva tadalafila u stanju dinamičke ravnoteže (40 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku primene pojedinačne doze ambrisentana bili su ispitivani na 23 zdravih dobrovoljaca. Ambrisentan nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku tadalafila. Slično, istovremena primena sa tadalafilom nije imala uticaj na farmakokinetiku ambrisentana (videti odeljak 4.5).

Dejstva primene ponovljenih doza ketokonazola (400 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana od 10 mg ispitivana su na 16 zdravih dobrovoljaca. Izloženost ambrisentanu merena pomoću $PIK_{(0-inf)}$ i C_{max} bila je povećana za 35% ($PIK_{(0-inf)}$), odnosno 20% (C_{max}). Malo je verovatno da navedena promena u izloženosti ima klinički značaj i stoga se ambrisentan može primeniti istovremeno sa ketokonazolom.

Dejstva primene ponovljenih doza ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (5 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže, kao i dejstva primene ponovljenih doza ambrisentana (5 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ciklosporina A (100-150mg dva puta dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže ispitivana je kod zdravih dobrovoljaca. Vrednosti C_{max} i $PIK_{(0-\tau)}$ ambrisentana su se povećale (48%, odnosno 121%) prilikom primene višekratnih doza ciklosporina A. Na osnovu navedenih promena, potrebno je ograničiti primenu ambrisentana na dozu od 5mg jednom dnevno prilikom istovremene primene sa ciklosporinom A (videti odeljak 4.2). Međutim, s obzirom na to da višekratne doze ambrisentana nemaju klinički značajan uticaj na izloženost ciklosporinu A, nije potrebno prilagođavanje doze ciklosporina A.

Dejstva akutnog i ponovljenog doziranja rifampicina (600 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (10 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže ispitivana su kod zdravih dobrovoljaca. Nakon primene početnih doza rifampicina, zapaženo je prolazno povećanje vrednosti $PIK_{(0-\tau)}$ ambrisentana (121% nakon primene prve doze, odnosno 116% nakon primene druge doze rifampicina), verovatno usled inhibicije OATP posredstvom rifampicina. Međutim, nakon višekratne primene doza rifampicina, nije bilo klinički značajnog uticaja na izloženost ambrisentanu do 8. dana primene. Potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenata koji uzimaju terapiju ambrisentanom ukoliko se započne primena terapije rifampicinom (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Dejstva ponovljenih doza ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina ispitivana su kod 15 zdravih dobrovoljaca. Primena višekratnih doza ambrisentana rezultirala je blagim povećanjem

vrednosti PIK_{0-last} digoksina i kroz koncentraciju i povećanjem vrednosti C_{max} digoksina za 29%. Porast izloženosti digoksinu, zapažen prilikom primene višekratnih doza ambrisentana, nije smatrana klinički značajnom i nije potrebno prilagođavanje doze digoksina (videti odeljak 4.5).

Dejstva 12-to dnevne primene ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (35 mikrograma) i noretindron (1 mg) ispitivani su kod zdravih dobrovoljaca ženskog pola. Vrednosti C_{max} i $PIK_{(0 \rightarrow \infty)}$ bile su neznatno snižene za etinilestradiol (8%, odnosno 4%) i blago povišene za noretindron (13%, odnosno 14%). Navedene promene u izloženosti estradiolu i noretindronu su male i verovatno bez kliničkog značaja (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

Ambrisentan i njegovi metaboliti se eliminišu prvenstveno preko žuči putem hepatičkog i/ili ekstrahepatičkog metabolizma. Približno 22% oralno primenjene doze može se naći u urinu uključujući 3.3% nepromenjenog ambrisentana. Poluvreme eliminacije iz plazme kod ljudi iznosi od 13,6 do 16,5 sati.

Posebne populacije

Na osnovu rezultata populacione farmakokinetičke analize kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa PAH, na farmakokinetiku ambrisentana nisu značajno uticali ni pol ni starost (videti odeljak 4.2).

Poremećaj funkcije bubrega

Ambrisentan ne podleže značajnom renalnom metabolizmu ili renalnom klirensu (ekskrecija). U okviru populacione farmakokinetičke analize, utvrđena je kovariansa klirensa kreatina od statističkog značaja koja utiče na oralni klirens ambrisentana. Veličina smanjenja oralnog klirensa je umerena (20-40%) kod pacijenata sa umerenim renalnim oštećenjem i stoga je malo verovatno da je od kliničkog značaja. Međutim, savetuje se oprez kod pacijenata sa teškim renalnim oštećenjem (videti odeljak 4.2).

Poremećaj funkcije jetre

Glavni putevi metabolizma ambrisentana su glukuronidacija i oksidacija sa posledičnom eliminacijom putem žuči i stoga se usled poremećaja hepatičke funkcije može očekivati povećana izloženost ambrisentanu (C_{max} i PIK). U okviru populacione farmakokinetičke analize, pokazano je da oralni klirens opada u funkciji porasta koncentracije bilirubina. Međutim, mali je značaj uticaja bilirubina (u poređenju sa uobičajenim nivoom bilirubina od 0,6 mg/dl, pacijenti sa povišenim nivoom bilirubina od 4,5 mg/dl mogu imati približno 30% niži oralni klirens ambrisentana). Farmakokinetika ambrisentana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (sa ili bez ciroze) nije ispitivana. Stoga, ambrisentan bi trebalo primeniti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajnim povećanjem nivoa hepatičkih aminotransferaza ($>3 \times GGNV$) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Usled primarnog farmakološkog dejstva navedene klase lekova, velika pojedinačna doza ambrisentana (npr. prilikom predoziranja) može da smanji arterijski pritisak i da izazove hipotenziju i simptome uslovljene vazodilatacijom.

Nije dokazano da ambrisentan inhibira transport žučnih kiselina niti da dovodi do hepatotoksičnosti.

Inflamacija i promene epitela nosne šupljine zapažene su kod pacova nakon hronične primene doza koje su ispod terapijskih vrednosti koje se primenjuju kod ljudi. Kod pasa je zapažen blagi inflamatorni odgovor nakon hronične primene visokih doza ambrisentana koje su za preko 20 puta veće od doza koje se primenjuju kod ljudi.

Zapažena je pojava hiperplazije nosne kosti etmoidalnog labirinta u nosnoj šupljini pacova tretiranih ambrisentanom, pri izloženosti 3 puta višoj od kliničke PIK . Hiperplazija nosne kosti nije zapažena kod miševa i pasa kojima je primenjen ambrisentan. Kod pacova su iskustva sa drugim jedinjenjima pokazala da je hiperplazija nosne kosti poznata kao odgovor na inflamaciju nosa.

Ambrisentan, primenjen u velikim dozama, delovao je klastogeno na ćelije sisara u *in vitro* uslovima. Ne postoje dokazi o mutagenom, ni genotoksičnom dejstvu ambrisentana kod bakterija kao ni u dva *in vivo* ispitivanja na glodarima.

Nije bilo dokaza o karcinogenom potencijalu kod pacova i miševa koji su 2 godine dobijali lek oralnim putem. Jedino, pri primeni najveće doze kod mužjaka pacova, zabeleženo je malo povećanje incidence fibroadenoma dojke, benignog tumora. Sistemska izloženost mužjaka pacova ambrisentanu u navedenoj dozi (na osnovu stanja ravnoteže PIK) bila je 6 puta veća od kliničke doze od 10 mg/dan.

Testikularna tubularna atrofija, koja je povremeno udružena sa aspermijom, zapažena je u studijama gde je ispitivana toksičnost ponovljenih doza i fertilitet mužjaka pacova i miševa, bez bezbednosnih granica. Promene na testisima nisu bile potpuno reverzibilne prirode u periodu bez primene leka. Međutim, u studijama sprovedenim na psima, koje su trajale do 39 nedelja i gde je izloženost bila 35-struko viša od izloženosti kod ljudi, na osnovu PIK-a, nisu zapažene promene na testisima. U svim ispitivanim dozama primenjenim na mužjacima pacova (do 300mg/kg/dan), nije zabeležen uticaj primene ambrisentana na pokretljivost spermatozoida. Blago smanjenje procenata (< 10%) morfološki normalnih spermatozoida zabeleženo je pri dozi od 300mg/kg/dan ali ne i pri dozi od 100mg/kg/dan (preko 9 puta veća klinička izloženost pri dozi od 10mg/dan). Nije poznato dejstvo ambrisentana na muški fertilitet kod ljudi.

Pokazano je da je primena ambrisentana teratogena kod pacova i zečeva. Abnormalnost građe donje vilice, jezika i/ili nepca, zapaženi su pri svim ispitivanim dozama. Dodatno, u studijama na pacovima zapažena je povećana incidenca pojave interventrikularnih septalnih defekata, defekta krvnih sudova, tiroidne žlezde i timusa, osifikacija baze sfenoidne kosti i lociranost umbilikalne arterije na levoj strani mokraćne bešike umesto na desnoj strani. Teratogenost se smatra mogućim dejstvom ERA grupe lekova.

Primena ambrisentana kod ženki pacova počev od kasne trudnoće i tokom dojenja, pri trostrukoj izloženosti u odnosu na PIK maksimalnih preporučenih doza kod ljudi, izazvala je pojavu neželjenih događaja u odnosu na ponašanje majki, smanjeno preživljavanje mladunaca, poremećaj reproduktivne sposobnosti mladunaca (na nekropsiji zapaženi su mali testisi).

Kod mladih pacova, oralna primena ambrisentana jednom dnevno, od 7og do 26og, 36og, ili 62og dana, dovela je do smanjenja težine mozga (od -3% do -8%) bez morfoloških ili neurobiheviornalnih promena nakon što su primećeni zvukovi disanja, apneje i hipoksije. Ovi efekti su se desili pri izloženosti koja je 1.8 do 7 puta veća nego humana pedijatrijska izloženost pri primeni 10 mg (uzrasta od 9 do 15 godina), prema PIK-u. Klinički značaj ovog podatka za pedijatrijsku populaciju i dalje nije u potpunosti jasan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna
- Laktoza, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

- Polivinil alkohol (E1203)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 3350 (E1521)
- Talk (E553b)
- Allura red AC (E129)
- Lecitin (soja) (E322)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Daranda, film tableta, 5 mg

PVC/PVDC/ aluminijum blister, bele boje.

PVC/PE/PVDC/ aluminijum blister, providan.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta, ukupno 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Daranda, film tableta, 10 mg

PVC/PVDC/ aluminijum blister, bele boje.

PVC/PE/PVDC/ aluminijum blister, providan.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta, ukupno 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Daranda, film tablete, 30 x (5mg): 515-01-00532-20-001

Daranda, film tablete, 30 x (10mg): 515-01-00533-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 23.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.