

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Volibris<sup>®</sup>, 5 mg, film tablete  
Volibris<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete

INN: ambrisentan

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

#### Volibris, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg ambrisentana.

#### Volibris, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg ambrisentana.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

##### Volibris, 5 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži oko 90,3 mg laktoze, monohidrata, oko 0,25 mg lecitina (soja) (E322) i oko 0,11 mg boje allura red AC aluminium lake (E129).

##### Volibris, 10 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži oko 85,5 mg laktoze, monohidrata, oko 0,25 mg lecitina (soja) (E322) i oko 0,45 mg boje allura red AC aluminium lake (E129).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta

#### Volibris, 5 mg, film tablete

Svetloružičaste, konveksne film tablete, od 6,6 mm kvadratnog oblika, koje sa jedne strane imaju oznaku "GS", a sa druge strane imaju oznaku "K2C"; bez obezbojavanja i deformiteta.

#### Volibris, 10 mg, film tablete

Tamnoružičaste, konveksne film tablete, dimenzija 9,8 mm x 4,9 mm ovalnog oblika, koje sa jedne strane imaju oznaku "GS", a sa druge strane imaju oznaku "KE3"; bez obezbojavanja i deformiteta.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Volibris je indikovano 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.

Lek Volibris je indikovano za primenu u terapiji plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod adolescenata i dece (uzrasta od 8 do manje od 18 godina) SZO funkcionalne klase II do III, uključujući primenu u kombinovanoj terapiji. Efikasnost je dokazana kod IPAH, porodične, korigovane kongenitalne i kod PAH udružene sa bolestima vezivnog tkiva (videti odeljak 5.1).

## 4.2. Doziranje i način primene

Lečenje mora da započne lekar sa iskustvom u lečenju PAH.

### Doziranje

#### Odrasli

##### *Monoterapija ambrisentanom*

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

##### *Ambrisentan u kombinaciji sa tadalafilom*

Kada se primenjuje u kombinaciji sa tadalafilom, dozu leka Volibris treba titrirati do doze od 10 mg jednom dnevno.

U AMBITION ispitivanju, 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.

##### *Ambrisentan u kombinaciji sa ciklosporinom A*

Kod odraslih, ukoliko se istovremeno primenjuje terapija lekom ciklosporin A, doza ambrisentana ne sme prelaziti 5 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje stanja pacijenta (videti odeljke 4.5 i 5.2).

#### Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 8 do manje od 18 godina

##### *Monoterapija ambrisentanom ili u kombinovanoj terapiji sa drugim lekovima za PAH*

Lek Volibris se primenjuje oralnim putem na osnovu režima doziranja opisanog u nastavku:

Telesna težina (kg)	Početna doza jednom dnevno (mg)	Naknadna titracija doze jednom dnevno (mg) <sup>a</sup>
≥50	5	10
≥35 do <50	5	7,5
≥20 do <35	2,5	5

a = zavisi od kliničkog odgovora i podnošljivosti (videti odeljak 5.1)

##### *Ambrisentan u kombinaciji sa ciklosporinom A*

Kod pedijatrijski pacijenata, ukoliko se istovremeno primenjuje terapija lekom ciklosporin A, doza ambrisentana za pacijente ≥50 kg ne sme prelaziti 5 mg jednom dnevno, ili za pacijente ≥20 do <50 kg ne sme prelaziti 2,5 mg jednom dnevno. Potrebno je pažljivo praćenje stanja pacijenta (videti odeljke 4.5 i 5.2).

## **Posebne 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 oštećenjem funkcije jetre (sa ili bez ciroze). Budući da su glavni metabolički putevi ambrisentana glukuronidacija i oksidacija sa posledičnom eliminacijom putem žuči, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre očekivala bi se povećana izloženost ( $C_{max}$  i PIK) ambrisentana. Stoga lek ambrisentan ne treba primenjivati u terapiji kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ili u terapiji kod pacijenata sa klinički značajnim povećanjem vrednosti hepatičkih aminotferaza (tri puta veći nivo od gornje granice normalnih vrednosti (> 3xGGNV); videti odeljke 4.3 i 4.4).

### **Pedijatrijska populacija**

Bezbednost i efikasnost primene ambrisentana kod dece mlađe od 8. godine života nije ustanovljena. Nema dostupnih kliničkih podataka (videti odeljak 5.3 dostupni podaci kod mladunaca životinja).

### **Način primene**

Lek Volibris je namenjen za oralnu upotrebu. Preporučuje se da se tableta proguta cela, može se uzimati sa ili bez hrane. Tabletu ne treba deliti, lomiti ili žvakati.

*Napomena: Ukoliko je u terapiji PAH neophodna primena jačine leka Volibris, film tablete od 2,5 mg koje nisu registrovane u Republici Srbiji, primena leka Volibris kod pedijatrijske populacije uzrasta od 8. godine do manje od 18 godina života nije moguća.*

Lekom Volibris, film tablete 5 mg i 10 mg, nije moguće postići dozu od 2,5 mg koja se primenjuje kod pedijatrijske populacije uzrasta od 8. godine do manje od 18 godina života.

Lek Volibris, film tablete, 5 mg i 10 mg nije namenjen za primenu u terapiji plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod adolescenata i dece (uzrasta od 8 do manje od 18 godina) SZO funkcionalne klase II do III, uključujući primenu u kombinovanoj terapiji, u navedenoj populaciji, a lek Volibris, film tablete, se na tržištu Republike Srbije ne nalazi u odgovarajućoj jačini 2,5 mg koja bi omogućila primenu i adekvatno doziranje u navedenoj populaciji. Za dostupne podatke o primeni ambrisentana u ovoj populaciji videti odeljke 4.2 i 5.1.

U navedenoj populaciji može se primeniti drugi lek koji sadrži ambrisentan, adekvatne jačine, ukoliko bude dostupan na tržištu Republike Srbije i omogućava adekvatnu primenu i doziranje.

## **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivnu supstancu, soju ili neku od pomoćnih supstanci (videti odeljak 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 ili bez ciroze) (videti odeljak 4.2)
- osnovne vrednosti nivoa hepatskih aminotransferaza (aspartat aminotransferaza (AST) i/ili alanin aminotransferaza (ALT)) > 3xGGNV (videti odeljke 4.2 i 4.4)
- idiopatska plućna fibroza (IPF), sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (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 prikriivenog hepatitisa autoimunskog porekla, oštećenje jetre i povećanje vrednosti enzima jetre, potencijalno povezanih sa primenom terapije, zapaženi su prilikom primene ambrisentana (videti odeljke 4.8 i 5.1). Prema tome, pre početka primene terapije ambrisentanom potrebno je proveriti vrednost 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).

Pacijente treba pratiti na pojavu znaka oštećenja jetre kao i pratiti vrednosti enzima ALT i AST na mesečnom nivou. Ukoliko kod pacijenata dođe do razvoja dugotrajnog, neobjašnjivog, klinički značajnog povećanja vrednosti ALT i/ili AST ili ukoliko je povećanje vrednosti 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 vrednosti hepatskih enzima. Preporučuje se konsultacija sa hepatologom.

##### Koncentracija hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i koncentracije hematokrita dovodi se u vezu sa primenom lekova iz grupe antagonista endotelinskih receptora (ERA) uključujući ambrisentan (videti odeljak 4.8). Najveća učestalost ovih događaja uglavnom je zabeležena u okviru prve 4 nedelje od početka primene terapije, dok se nakon navedenog perioda koncentracija hemoglobina uglavnom stabilizuje. Srednje 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. Nakon stavljanja leka u promet 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 koncentracije 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 koncentracije hemoglobina i/ili hematokrita i ukoliko su drugi mogući uzroci smanjenja isključeni, potrebno je razmotriti smanjenje doze leka ili prekid primene terapije. Učestalost pojave anemije bila je povećana kada je ambrisentan primenjivan u kombinaciji sa tadalafilom (učestalost neželjenog dejstva 15%) u odnosu na učestalost 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 (ERA) uključujući ambrisentan. U većini slučajeva u toku kliničkih ispitivanja primene

ambrisentana zabeleženi periferni edemi bili su blage do umerene težine, dok do perifernih edema sa većom učestalošću i ozbiljnošću simptoma može doći pri terapiji pacijenata starijih od 65 godina. Periferni edemi su češće prijavljeni pri primeni ambrisentana u dozi od 10 mg 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 radi izbacivanja tečnosti ili zbog 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. Učestalost pojave perifernog edema bila je povećana kada je ambrisentan primenjivan u kombinaciji sa tadalafilom (učestalost neželjenog dejstva 45%) u odnosu na učestalost pojave perifernog edema kada su ambrisentan i tadalafil primenjivani kao monoterapija (38% odnosno 28%, respektivno). Periferni edemi su se najčešće javljali u toku prvih mesec dana primene terapije.

### Žene u reproduktivnom periodu

Terapija lekom Volibris 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 Odeljak 4.5 i 5.2).

### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

#### *Volibris 5 mg i 10 mg film tablete*

#### *Laktoza*

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

#### *Lecitin (soja)*

Ovaj lek sadrži lecitin, dobijen iz soje. Pacijenti preosetljivi na soju ne smeju koristiti ambrisentan (videti odeljak 4.3).

#### *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### Allura red AC aluminium lake

Lek Volibris 5 mg i 10 mg, film tableta sadrži azo boju allura red AC aluminium lake (129) koja može da izazove alergijske reakcije.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

U pretkliničkim ispitivanjima u uslovima *in vitro* i *in vivo*, 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 navedenog 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 kod odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata težine  $\geq 50$  kg potrebno je ograničiti dozu ambrisentana na 5 mg, primenjenu jednom dnevno; za pedijatrijske pacijente  $\geq 20$  do  $< 50$  kg dozu treba ograničiti na 2,5 mg 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 (OATP), snažan induktor enzima CYP3A i 2C19 i induktor Pgp i uridin-difosfo-glukuronoziltransferaza (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 ambrisentana sa simulatorima 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

Lek ambrisentan, u *in vitro* uslovima, ne ispoljava inhibitorni 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.).

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

## **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 trudnoći (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 drugu 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 na terapiji ambrisentanom (videti odeljak 4.3).

### Plodnost 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 nije dobijen jasan dokaz o štetnom delovanju ambrisentana na broj spermatozoida tokom dugoročne primene, 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 plodnost kod muškaraca nije poznato, ali se smanjenje spermatogeneze ne može isključiti. U kliničkim ispitivanjima dugotrajna primena leka ambrisentan nije bila udružena sa promenom koncentracije 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 imati na umu 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

Najčešća neželjena dejstva zabeležena prilikom primene ambrisentana su periferni edemi (37%) i glavobolja (28%). Primena veće doze (od 10 mg) je povezana sa većom učestalosti navedenih neželjenih dejstava. Periferni edem poprima ozbiljniji karakter kod pacijenata starijih od 65 godina u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.4).

Ozbiljne neželjene reakcije povezane sa upotrebom ambrisentana uključuju anemiju (smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje koncentracije hematokrita) i hepatotoksičnost.

Smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita (10%) je povezano sa ERA uključujući ambrisentan. Većina ovih smanjenja je otkrivena tokom prve 4 nedelje lečenja i hemoglobin se generalno stabilizovao nakon toga (videti odeljak 4.4).

Povećane vrednosti hepatičkih enzima (2%), oštećenje jetre i autoimunski hepatitis (uključujući pogoršanje osnovne bolesti) primećeni su prilikom primene ambrisentana (videti odeljke 4.4 i 5.1).

##### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalosti su definisane kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Za dozno zavisne neželjene reakcije, kategorija učestalosti pojave odražava povećanje doze ambrisentana. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene po opadajućem redosledu ozbiljnosti simptoma.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Anemija (smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje vrednosti hematokrita) <sup>1</sup>
Poremećaji imunskog sistema	Često	Reakcije preosetljivosti (npr. angioedem, osip, pruritus)
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja (uključujući glavobolju sinusnog porekla, migrenu) <sup>2</sup> , Ošamućenost
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid, oštećenje vida



Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus <sup>3</sup>
	Povremeno	Iznenadni gubitak sluha <sup>3</sup>
Kardiološki poremećaji	Veoma često	Palpitacije
	Često	Srčana insuficijencija <sup>4</sup>
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine <sup>5</sup>
	Često	Hipotenzija, sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Dispneja <sup>6</sup> , kongestija gornjih respiratornih puteva (npr. nosa, sinusa) <sup>7</sup> , nazofaringitis <sup>7</sup>
	Često	Epistaksa, rinitis <sup>7</sup> , sinuzitis <sup>7</sup>
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina, povraćanje, dijareja <sup>5</sup>
	Često	Abdominalni bol, konstipacija
Hepatobilijarni poremećaj	Često	Povećane vrednosti transaminaza jetre
	Povremeno	Oštećenje jetre (videti odeljak 4.4), autoimunski hepatitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip <sup>8</sup>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Periferni edem, retencija tečnosti bol/nelagodnost u grudima <sup>5</sup> , umor
	Često	Astenija

<sup>1</sup> Videti deo "Opis odabranih neželjenih dejstava".

<sup>2</sup> Učestalost pojave glavobolje veća je prilikom primene ambrisentana u dozi od 10 mg.

<sup>3</sup> Slučajevi su primećeni samo u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ambrisentana u kombinaciji sa tadalafilom

<sup>4</sup> Većina prijavljenih slučajeva srčane insuficijencije bila je povezana sa zadržavanjem tečnosti.

<sup>5</sup> Učestalost je primećena u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima ambrisentana u kombinaciji sa tadalafilom. Niža učestalost je primećena kod monoterapije ambrisentanom.

<sup>6</sup> Slučajevi pogoršanja dispneje nejasne etiologije zabeleženi su ubrzo nakon primene ambrisentana.

<sup>7</sup> Učestalost nazalne kongestije je dozno-zavisna u toku primene terapije ambrisentanom.

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

## Opis odabranih neželjenih dejstava

### Smanjenje koncentracije hemoglobina

Tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su slučajevi anemije, koja je zahtevala transfuziju krvnih ćelija (videti odeljak 4.4). Učestalost pojave smanjenja koncentracije 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); srednje 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 koncentracije hemoglobina za  $\geq 15\%$  u odnosu na početno stanje, što je bilo ispod donje granice normalnih vrednosti.

### Pedijatrijska populacija

Bezbednost ambrisentana kod pedijatrijskih pacijenata sa PAH uzrasta od 8 do manje od 18 godina procenjena je kod 41 pacijenta koji su lečeni ambrisentanom od 2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno (grupa sa niskim dozama) ili jednom dnevno ambrisentanom od 2,5 mg ili 5 mg titrirano na 5 mg, 7,5 mg ili 10 mg na osnovu telesne težine (grupa sa visokom dozom) samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima za PAH tokom 24 nedelje u fazi 2b otvorenog ispitivanja. Bezbednost je dalje procenjena kod 38 od 41 ispitanika u dugoročnoj produženoj studiji koja je u toku. Uočene neželjene reakcije, koje su procenjene kao povezane sa ambrisentanom, bile su u skladu sa onima koje su primećene u kontrolisanim ispitivanjima kod odraslih pacijenata, sa glavoboljom (15%, 6/41 ispitanika tokom 24 nedelje otvorenog ispitivanja faze 2b i 8%). 3/38 ispitanika tokom dugoročnog produženog ispitivanja) i nazalna kongestija (8%, 3/41 subjekta tokom 24 nedelje otvorenog ispitivanja faze 2b) najčešće se javljaju.

### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

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 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 pripada grupi lekova propanoinske kiseline, ERA - selektivan za endotelin A (ET<sub>A</sub>) receptore, namenjen za oralnu upotrebu. Endotelin ima značajnu ulogu u patofiziologiji PAH.

- Ambrisentan je ET<sub>A</sub> antagonist (približno 4000 puta je veća selektivnost za ET<sub>A</sub> receptore u odnosu na ET<sub>B</sub> receptore).
- Ambrisentan blokira ET<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> u odnosu na ET<sub>B</sub> receptore, očekuje se da se zadrži ET<sub>B</sub> 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 placebom. U okviru kliničkog ispitivanja ARIES-2, na 192 pacijenta, poređena je primena ambrisentana jačine 2,5 mg i 5 mg sa placebom. 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 (55,0%), 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 procenjavani 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 (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 lek Volibris 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 lek Volibris 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 5 mg i 52,5 m (95% CI: 28,8 do 76,2; p<0,001) za primenjenu dozu leka od 10 mg.

U okviru kliničkog ispitivanja ARIES-2, primena ambrisentana (grupa sa kombinovanom dozom) 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, atrijske 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 (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 dužih 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  $145 \pm 80$  nedelja, a maksimalna izloženost bila je približno 295 nedelja. Glavni primarni parametar praćenja ishoda navedenog ispitivanja bili su učestalost 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 učestalosti povećanja koncentracija aminotransferaza u serumu pacijenata kojima je prethodno prekinuta terapija lekovima iz grupe ERA, usled poremećaja koncentracije aminotransferaza. Tokom, prosečno 53 nedeljne terapije ambrisentanom, ni kod jednog od uključenih pacijenata u serumu nije potvrđena vrednost  $ALT > 3 \times GGNV$ , koja bi zahtevala potpuni prekid terapije. U okviru navedenog perioda, kod 50% pacijenata povećana je doza ambrisentana sa 5 mg na 10 mg.

Kumulativna učestalost poremećaja serumske aminotransferaze  $> 3 \times GGNV$  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 učestalost predstavlja stopu od 2,3 događaja na 100 pacijenata/godini izlaganja ambrisentanu. U dugoročnom, produženom ispitivanju ARIES-E otvorenog tipa, dvogodišnji rizik od razvoja povećanja koncentracije aminotransferaza u serumu  $> 3 \times GGNV$  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 sildenafilu, a navedena kombinacija je dobro podnošena. Broj pacijenata kojima je istovremeno primenjena terapija ambrisentanom i sildenafilom u toku kliničkih ispitivanja ARIES-E 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 grupa 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 tadalafila 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. Prosečno trajanje dvostruko slepe kombinovane terapije bilo je duže od 1,5 godina.

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

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

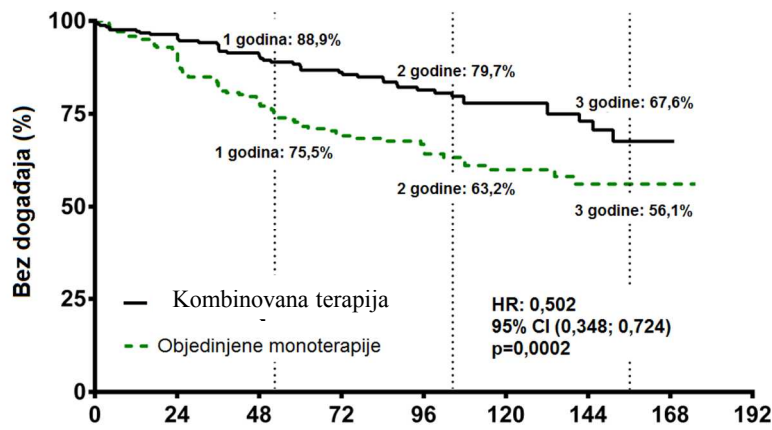
Prosečna starosti svih pacijenata bila je 54 godine (standardna devijacija: 15; opseg: od 18 do 75 godina). Na početku ispitivanja su uključeni pacijenti sa SZO funkcionalnom klasom II (31%) i III (69%). Idiopatski ili nasledni PAH je bio najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji (56%), nakon čega 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 srednju vrednost 6MWD od 353 m.

### Ciljevi ishoda

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 temeljio 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 upoređi 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

Vreme do kliničkog neuspeha



Broj pacijenata pod rizikom:

Vreme (nedelje)

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

Tabela 1

	<b>Ambrisentan + tadalafil (N=253)</b>	<b>Objedinjena monoterapija (N=247)</b>	<b>Monoterapija ambrisentanom (N=126)</b>	<b>Monoterapija tadalafilom (N=121)</b>
<b>Vreme do prvog događaja kliničkog neuspeha (ocenjen događaj)</b>				
Klinički neuspeh, br. (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Stopa rizika (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
<b>Pojava okarakterisana kao događaj kliničkog neuspeha (ocenjen događaj)</b>				
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%)
<b>Vreme do prve hospitalizacije usled pogoršanja PAH-a (ocenjen događaj)</b>				
Prva hospitalizacija, br. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Stopa rizika (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

Ispitali su se i sekundarni parametri praćenja ishoda:

Tabela 2

Sekundarni ishodi (promena od početka ispitivanja do 24. nedelje)	<b>Ambrisentan + tadalafil</b>	<b>Objedinjena monoterapija</b>	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, srednja promena)	49,0	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).

## Pedijatrijska populacija

### Ispitivanje AMB112529

Bezbednost i podnošljivost ambrisentana jednom dnevno tokom 24 nedelje procenjena je u otvorenom nekontrolisanom ispitivanju na 41 pedijatrijskom pacijentu sa PAH uzrasta od 8 do manje od 18 godina (medijana: 13 godina). Etiologija PAH je bila idiopatska (n=26; 63%), perzistentna kongenitalna PAH uprkos hirurškoj intervenciji (n=11; 27%), sekundarna bolesti vezivnog tkiva (n=1; 2%) ili porodična (n=3; 7,3%). Među 11 ispitanika sa urođenom srčanom bolešću, 9 je imalo defekte ventrikularnog septuma, 2 su imale defekte atrijske pregrade, a 1 je imao uporni otvoreni duktus. Pacijenti su bili u funkcionalnoj klasi II SZO (n=32; 78%) ili klasi III (n=9; 22%) na početku studije. Prilikom ulaska u studiju, pacijenti su lečeni PAH lekovima (najčešće monoterapija PDE5i [n=18; 44%], PDE5i i kombinovane terapije prostanoidima [n=8; 20%] ili monoterapija prostanoidom [n=1; 2%], i nastavili su sa PAH tretmanom tokom studije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe na osnovu doze: ambrisentan 2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno (niska doza, n=21) i ambrisentan 2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno titrirano na 5 mg, 7,5 mg ili 10 mg na osnovu telesne težine (visoka doza, doza, n=20). Ukupno 20 pacijenata iz obe grupe doza je titrirano na 2 nedelje na osnovu kliničkog odgovora i podnošljivosti; 37 pacijenata je završilo studiju; 4 pacijenta su se povukla iz ispitivanja.

Nije primećen dozno zavisian trend efekta ambrisentana na kapacitet vežbanja (6MVD) kao glavni rezultat efikasnosti. Srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti u 24. nedelji u 6MVD za pacijente u grupama sa niskim i visokim dozama sa merenjem na početku i 24 nedelje bila je +55,14 m (95% CI: 4,32 do 105,95) kod 18 pacijenata i +26,25 m (95 % CI: 4,59 do 57,09) kod 18 pacijenata, respektivno. Srednja vrednos promene u odnosu na početnu vrednost u 24. nedelji u 6MVD za ukupno 36 pacijenata (obe doze objedinjene) bila je +40,69 m (95% CI: 12,08 do 69,31). Ovi rezultati su bili u skladu sa onima uočenim kod odraslih. U 24. nedelji, 95% i 100% pacijenata u grupama sa niskim i visokim dozama, respektivno, ostalo je stabilno (funkcionalna klasa nepromenjena ili poboljšana). Kaplan-Meierova procena preživelih bez događaja pogoršanja PAH (smrt [svi uzroci], transplantacija pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH ili pogoršanja vezano za PAH) u 24. nedelji bila je 86% u nižoj i 85% u grupi sa višom dozom.

Hemodinamika je merena kod 5 pacijenata (grupa niske doze). Prosečno povećanje srčanog indeksa u odnosu na početnu vrednost bilo je +0,94 L/min/m<sup>2</sup>, srednja vrednost smanjenja plućnog arterijskog pritiska bila je -2,2 mmHg, a srednja vrednost smanjenja plućnog vaskularnog otpora (engl. *pulmonary vascular resistance*, PVR) bila je -277 din s/cm<sup>5</sup> (-3,46 mmHg/L /min).

Kod pedijatrijskih pacijenata sa PAH koji su primali ambrisentan tokom 24 nedelje, srednja geometrijska vrednost smanjena u odnosu na početnu vrednost NT-pro-BNP bila je 31% u grupi sa niskim dozama (2,5 i 5 mg) i 28% u grupi sa visokim dozama (5, 7,5, i 10 mg).

### Ispitivanje AMB112588

Dugoročni podaci su dobijeni od 38 od 41 pacijenta koji su lečeni ambrisentanom u 24-nedeljnom randomizovanom ispitivanju. Srednja vrednost trajanje izloženosti terapiji ambrisentanom bilo je 3,4 ± 1,8 godina (do 6,4 godine), pri čemu je 63% pacijenata lečeno najmanje 3 godine i 42% najmanje 4 godine. Pacijenti su mogli da dobiju dodatnu PAH terapiju po potrebi u otvorenom produžetku ispitivanja. Kod većine pacijenata dijagnostikovana je idiopatska ili nasledna PAH (68%). Sveukupno, 46% pacijenata je ostalo u funkcionalnoj klasi II SZO. Kaplan-Meierove procene preživljavanja bile su 94,42% i 90,64% 3 i 4



godine nakon početka lečenja, respektivno. U isto vreme, kod 77,09% i 73,24% pacijenata nije bilo pogoršanja PAH-a, gde je pogoršanje definisano kao smrt (svi uzroci), stavljanje na listu za transplantaciju pluća ili atrijalnu septostomiju, ili pogoršanje PAH-a koje je dovelo do hospitalizacije, promena doze ambrisentana, dodatak ili promena doze trenutno primenjivanih lekova za PAH, povećanje funkcionalne klase SZO; smanjenje 6MVD ili znakova/simptoma insuficijencije desnog srca.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Apsorpcija

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 površina ispod krive koncentracija u plazmi - vreme (PIK), u okviru terapijskih doza, povećavaju se proporcionalno sa povećanjem doze. Stanje metaboličke ravnoteže postiže se obično 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. Navedeno smanjenje maksimalne vrednosti koncentracije nije od kliničkog značaja, stoga se ambrisentan može uzimati uz 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 alfa<sub>1</sub>-kiselu 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 do oblika ambrisentan-glukuronid (13%) odvija se pomoću nekoliko UGT izoenzima (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S). 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 ambrisentanu. 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 (100-150 mg 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, kada se primenjuje istovremeno sa ciklosporinom A potrebno je ograničiti primenu ambrisentana kod odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata težine  $\geq 50$  kg na dozu od 5 mg jednom dnevno; za pedijatrijske pacijente  $\geq 20$  do  $< 50$  kg dozu treba ograničiti na 2,5 mg jednom dnevno (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 povećane 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

#### *Odrasle osobe (pol, starost)*

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).

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci dostupni za pedijatrijsku populaciju su ograničeni. Farmakokinetika je ispitivana kod pedijatrijskih ispitanika starosti od 8 do manje od 18 godina u jednom kliničkom ispitivanju (AMB112529).

Farmakokinetika ambrisentana nakon oralne primene kod ispitanika od 8 do manje od 18 godina starosti sa PAH bila je u velikoj meri konzistentna sa farmakokinetikom kod odraslih nakon preračunavanja prema telesnoj težini. Model izveden za pedijatrijsku izloženost u stanju ravnoteže (PIKss) za niske i visoke doze u svim grupama prema telesnoj težini bio je unutar 5. i 95. percentila istorijskih podataka za izloženost odraslih osoba pri niskoj dozi (5 mg) ili visokoj dozi (10 mg), respektivno.

#### *Poremećaj funkcije bubrega*

Ambrisentan ne podleže značajnom renalnom metabolizmu ili renalnom klirensu (ekskrecija). U okviru populacione farmakokinetičke analize, utvrđena je kovariansa klirensa kreatitina 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 uobičajenom vrednosti bilirubina od 0,6 mg/dL, pacijenti sa povećanom vrednosti 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 ne bi trebalo primeniti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajnim povećanjem vrednosti 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, visoka pojedinačna doza ambrisentana (npr. prilikom predoziranja) može da smanji arterijski pritisak i da izazove hipotenziju i simptome vazodilatacije.

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 više od 20 puta više od doza koje se primenjuju kod ljudi.

U nosnoj šupljini pacova tretiranih ambrisentanom, pri izloženosti 3 puta višoj od kliničke PIK, zapažena je pojava hiperplazije nosne kosti etmoidalnog labirinta. 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 visokim dozama, delovao je klastogeno na ćelije sisara u uslovima *in vitro*. 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 učestalosti 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 plodnost 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 300 mg/kg/dan), nije zabeležen uticaj primene ambrisentana na pokretljivost spermatozoida. Blago smanjenje procenata (< 10%) morfološki normalnih spermatozoida zabeleženo je pri dozi od 300 mg/kg/dan ali ne i pri dozi od 100 mg/kg/dan (više od 9 puta veća klinička izloženost pri dozi od 10 mg/dan). Nije poznato dejstvo ambrisentana na mušku plodnost 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 učestalost 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, pri trostrukoj izloženosti u odnosu na PIK maksimalnih preporučenih doza kod ljudi, počev od kasne trudnoće i tokom dojenja izazvala je pojavu neželjenih događaja u odnosu na ponašanje majki, smanjeno preživljavanje mladunaca, poremećaj reproduktivne sposobnosti mladunaca (na nekropsiji zapaženi su mali testisi).

Kod mladunaca pacova koji su primali ambrisentan jednom dnevno oralno, od 7. dana do 26, 36. ili 62. dana nakon rođenja (što odgovara dobi od novorođenčeta do kasne adolescencije kod ljudi), nakon što su zabeleženi glasno disanje, apneja i hipoksija, zabeleženo je smanjenje težine mozga (-3% do -8%) bez morfoloških ili neurobihejvioralnih promena.

Ovi efekti su se pojavili pri vrednosti PIK 1,8 do 7 puta većim od pedijatrijske izloženosti kod ljudi od 10 mg. U drugom ispitivanju, kod primene na pacovima starih 5 nedelja (što odgovara starosti od oko 8 godina kod ljudi), smanjenje težine mozga primećeno je samo uz vrlo visoke doze i samo kod mužjaka. Dostupni neklinički podaci nisu dovoljni za razumevanje kliničkog značaja ovog nalaza kod dece mlađe od 8 godina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Volibris, 5 mg, film tablete*

#### **Jezgro tablete:**

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat

**Film obloga tablete:**

Opadry II Pink 85G94065

**Sastav obloge:**

Polivinilalkohol, delimično hidrolizovan  
Talk (E553b)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/polietilen glikol 3350  
Lecitin (soja) (E322)  
Boja Allura Red AC Aluminium Lake (E129)

*Volibris, 10 mg, film tablete*

**Jezgro tablete:**

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

**Film obloga tablete:**

Opadry II Red 85G94101

**Sastav obloge:**

Polivinilalkohol, delimično hidrolizovan  
Talk (E553b)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/polietilen glikol 3350  
Lecitin (soja) (E322)  
Boja Allura Red AC Aluminium Lake (E129)

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo

**6.3. Rok upotrebe**

5 godina

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PVDC/Al materijala u kome se nalazi 10 film tableta.  
Spoljašnje 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**

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD,  
Bore Stankovića 2, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Volibris, 5 mg, film tablete*

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01769-22-001

*Volibris, 10 mg, film tablete*

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01770-22-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Volibris, 5 mg, film tablete*

Datum prve dozvole: 26.03.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.07.2023.

*Volibris, 10 mg, film tablete*

Datum prve dozvole: 26.03.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.07.2023.

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

Jul, 2023.