

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete  
Volibris 5 mg filmsko obložene tablete  
Volibris 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete

1 tableta vsebuje 2,5 mg ambrisentana.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje približno 92,6 mg laktoze (v obliki monohidrata) in približno 0,25 mg lecitina (soja) (E322).

### Volibris 5 mg filmsko obložene tablete

1 tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje približno 90,3 mg laktoze (v obliki monohidrata), približno 0,25 mg lecitina (soja) (E322) in približno 0,11 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

### Volibris 10 mg filmsko obložene tablete

1 tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje približno 85,5 mg laktoze (v obliki monohidrata), približno 0,25 mg lecitina (soja) (E322) in približno 0,45 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

### Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle s premerom 7 mm, konveksne, filmsko obložene tablete z oznako "GS" na eni in "K11" na drugi strani.

### Volibris 5 mg filmsko obložene tablete

Svetlorožnate, kvadratne velikosti 6,6 mm, konveksne, filmsko obložene tablete z oznako "GS" na eni in "K2C" na drugi strani.

### Volibris 10 mg filmsko obložene tablete

Temnorožnate, ovalne velikosti 9,8 mm x 4,9 mm, konveksne, filmsko obložene tablete z oznako "GS" na eni in "KE3" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

## 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Volibris je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – pulmonary arterial hypertension) pri odraslih bolnikih v II. do III. funkcijskem razredu po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatični PAH (IPAH) in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva.

Zdravilo Volibris je indicirano za zdravljenje PAH pri mladostnikih in otrocih (starih od 8 do manj kot 18 let) v II. do III. funkcijskem razredu po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO), vključno z uporabo v kombinaciji. Učinkovitost je bila dokazana pri IPAH, družinski, korigirano prirojeni in pri PAH, povezani z boleznijo vezivnega tkiva (glejte poglavje 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

### Odmerjanje

#### Odrasli

##### *Monoterapija z ambrisentanom*

Zdravilo Volibris bolnik jemlje peroralno v začetnem odmerku 5 mg enkrat na dan; odmerek je mogoče povečati na 10 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja.

##### *Ambrisentan v kombinaciji s tadalafilom*

Če zdravilo Volibris bolnik uporablja v kombinaciji s tadalafilom, je treba odmerek zdravila Volibris titrirati na 10 mg enkrat na dan.

V študiji AMBITION so bolniki prvih 8 tednov prejeli 5 mg ambrisentana na dan, preden so jim odmerek povečali na 10 mg, odvisno od prenašanja (glejte poglavje 5.1). Med uporabo v kombinaciji s tadalafilom so bolniki zdravljenje začeli s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila. Odvisno od prenašanja so odmerek tadalafila po 4 tednih povečali na 40 mg, odmerek ambrisentana pa po 8 tednih na 10 mg. To je doseglo več kot 90 % bolnikov. Odmerke je bilo mogoče tudi zmanjšati, odvisno od prenašanja zdravila.

Maloštevilni podatki kažejo, da nenadna prekinitve zdravljenja z ambrisentanom ni povezana s povratnim pojavom poslabšanja PAH.

##### *Ambrisentan v kombinaciji s ciklosporinom A*

Pri odraslih je treba med sočasno uporabo s ciklosporinom A odmerek ambrisentana omejiti na 5 mg enkrat na dan, bolnika pa je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Pediatrični bolniki, stari od 8 do manj kot 18 let

##### *Monoterapija z ambrisentanom ali v kombinaciji z drugimi terapijami za PAH*

Zdravilo Volibris se jemlje peroralno glede na spodaj opisani režim odmerjanja:

Telesna masa (kg)	Začetni odmerek enkrat dnevno (mg)	Nadaljnja titracija odmerka enkrat dnevno (mg) <sup>a</sup>
≥ 50	5	10
≥ 35 do < 50	5	7,5
≥ 20 do < 35	2,5	5

a = odvisno od kliničnega odziva in prenašanja (glejte poglavje 5.1)

##### *Ambrisentan v kombinaciji s ciklosporinom A*

Pri pediatričnih bolnikih je treba med sočasno uporabo s ciklosporinom A odmerki ambrisentana za bolnike s telesno maso  $\geq 50$  kg omejiti na 5 mg enkrat na dan ali za bolnike s telesno maso  $\geq 20$  kg do  $< 50$  kg na 2,5 mg enkrat na dan. Bolnika je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min) so izkušnje z uporabo ambrisentana omejene. Pri tej podskupini bolnikov je treba zdravljenje uvesti previdno, pri povečanju odmerka ambrisentana na 10 mg pa je potrebna še posebna previdnost.

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri osebah z okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) uporabe ambrisentana niso raziskovali. Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolčem, bi okvara jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Zato se ambrisentana ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem jetrnih aminotransferaz (več kot 3-kratna vrednost zgornje meje normalne vrednosti ( $>3x$  ZMN); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ambrisentana pri otrocih do 8. leta starosti nista ugotovljeni. Klinični podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.3 glede razpoložljivih podatkov pri mladih živalih).

#### Način uporabe

Zdravilo Volibris je za peroralno uporabo. Priporočljivo je, da bolnik tableto pogoltne celo. Lahko jo jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da bolniki tablet ne lomijo, ne drobijo in ne žvečijo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Huda okvara jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).

Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) ali obeh)  $>3x$ ZMN (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ambrisentan ni bil raziskan pri zadostnem številu bolnikov, da bi lahko ugotovili razmerje med koristjo in tveganjem pri PAH funkcijskega razreda I po SZO.

Pri bolnikih s PAH funkcijskega razreda IV po SZO učinkovitost ambrisentana kot samostojnega zdravila ni bila dokazana. Če se klinično stanje poslabša, je treba razmisliti o obliki zdravljenja, ki je priporočljiva za hud stadij bolezni (npr. epoprostenol).

## Delovanje jeter

V povezavi s PAH so poročali o motnjah delovanja jeter. Med uporabo ambrisentana so opazili primere, ki se ujemajo z avtoimunskim hepatitisom, vključno z možnimi poslabšanji že obstoječega avtoimunskega hepatitisa, okvaro jeter in zvišanje vrednosti jetrnih encimov, kar bi lahko bilo povezano z zdravljenjem (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z ambrisentanom ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT in AST). Pri bolnikih z izhodišnimi vrednostmi ALT ali AST ali obeh  $> 3x$  ZMN se zdravljenje z ambrisentanom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okvare jeter in priporočljivo je mesečno določanje vrednosti ALT in AST. Če se pri bolniku razvije trajajoče, nepojasnjeno, klinično pomembno zvišanje ALT ali AST ali obeh, ali zvišanje vrednosti ALT ali AST ali obeh spremljajo znaki in simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z ambrisentanom prekiniti.

Pri bolnikih brez kliničnih simptomov okvare jeter ali zlatenice se lahko o ponovni uvedbi zdravljenja z ambrisentanom razmisli, ko se nepravilnosti jetrnih encimov odpravijo. Priporočljivo je pridobiti mnenje hepatologa.

## Koncentracija hemoglobina

V povezavi z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - *endothelin receptor antagonists*), vključno z ambrisentanom, so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina in hematokrita. Znižanja so se večinoma pojavila med prvimi 4 tedni zdravljenja, nato pa se je koncentracija hemoglobina običajno stabilizirala. Povprečno znižanje koncentracije hemoglobina (od 0,9 do 1,2 g/dl) v primerjavi z izhodiščem je v dolgotrajnem odprtem podaljšanju ključnih kliničnih študij 3. faze vztrajalo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s klinično pomembno anemijo uvedba zdravljenja z ambrisentanom ni priporočljiva. Med zdravljenjem z ambrisentanom je priporočljivo spremljati vrednosti hemoglobina in/ali hematokrita, na primer 1. in 3. mesec, nato pa periodično v skladu s klinično prakso. Če se vrednost hemoglobina ali hematokrita klinično pomembno zmanjša in se drugi vzroki izključijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Pojavnost anemije je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (15 %) kot med monoterapijo z ambrisentanom (7 %) ali monoterapijo s tadalafilom (11 %).

## Zastajanje tekočin

Pri uporabi ERA, vključno z ambrisentanom, so poročali o perifernem edemu. V kliničnih študijah je bil periferni edem v večini primerov blag do zmeren, vendar pa se lahko pojavi pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let, pogosteje in v hujši obliki. O perifernem edemu so pogosteje poročali pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana v kratkotrajnih kliničnih študijah (glejte poglavje 4.8).

V obdobju trženja so bila zabeležena poročila o zastajanju tekočin, ki se je pojavilo v tednih po uvedbi zdravljenja z ambrisentanom. V posameznih primerih je bilo treba zastajanje tekočin ali dekompenzirano srčno popuščanje zdraviti z diuretiki ali celo uvesti bolnišnično zdravljenje. Če pri bolniku že obstaja preobremenitev s tekočino, je to treba klinično ustrezno obvladati pred začetkom zdravljenja z ambrisentanom.

V primeru klinično pomembnega zastajanja tekočin, ki se pojavi med zdravljenjem z ambrisentanom, s posledičnim povečanjem telesne mase ali brez, je treba izvesti dodatne preiskave za ugotovitev vzroka, tako v povezavi z ambrisentanom kot osnovnim srčnim popuščanjem, in presoditi o morebitni potrebi po specifičnem zdravljenju ali ukinitvi zdravljenja z ambrisentanom. Pojavnost perifernih edemov je bila med uporabo ambrisentana v kombinaciji s tadalafilom večja (45 %) kot med

monoterapijo z ambrisentanom (38 %) ali monoterapijo s tadalafilom (28 %). Pojavljanje perifernih edemov je bilo največje v prvem mesecu po uvedbi zdravljenja.

### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenje z zdravilom Volibris ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen, in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. V primeru dvoma o primerni obliki kontracepcije pri posamezni bolnici je treba pridobiti mnenje ginekologa. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Pljučna venookluzivna bolezen

Med uporabo vazodilatacijskih zdravil, kakršna so ERA, so bili pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo opisani primeri pljučnega edema. Če se bolnikom s PAH med zdravljenjem z ambrisentanom razvije akutni pljučni edem, je treba upoštevati možnost pljučne venookluzivne bolezni.

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### Pomožne snovi

#### *Volibris 2,5 mg, 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete*

##### *Laktoza*

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

##### *Lecitin (soja)*

To zdravilo vsebuje iz soje pridobljen lecitin. Če je bolnik preobčutljiv na sojo, se ambrisentana ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### *Volibris 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete*

##### *Barvilo alurno rdeče AC*

5 mg in 10 mg tablete zdravila Volibris vsebujejo azo barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V *in vitro* ter *in vivo* predkliničnih študijah ambrisentan pri klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral ali induciral encimov, ki presnavljajo zdravila v I. in II. fazi, kar kaže na majhno možnost, da bi ambrisentan spremenil profil zdravil, ki se presnavljajo po teh presnovnih poteh.

Potencial ambrisentana za indukcijo aktivnosti CYP3A4 so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Rezultati raziskav ne kažejo inducirajočega učinka ambrisentana na izoencim CYP3A4.

### Ciklosporin A

Sočasna uporaba ambrisentana in ciklosporina A v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih prostovoljcih povzročila 2-kratno povečanje izpostavljenosti ambrisentanu. To je lahko posledica inhibicije transporterjev in presnovnih encimov, vpletenih v farmakokinetiko ambrisentana, s

ciklosporinom A. Zato je treba odmerek ambrisentana med sočasno uporabo s ciklosporinom A pri odraslih bolnikih ali pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $\geq 50$  kg omejiti na 5 mg enkrat na dan; pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $\geq 20$  do  $< 50$  kg je treba odmerek omejiti na 2,5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana ne vplivajo na izpostavljenost ciklosporinu A, zato odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

### Rifampicin

Sočasna uporaba rifampicina ( zaviralec transportnega polipeptida organskih anionov [OATP], močan induktor CYP3A in 2C19 ter induktor P-gp in uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz [UGT]) je bila pri zdravih prostovoljcih povezana s prehodnim (približno 2-kratnim) povečanjem izpostavljenosti ambrisentanu po prvih odmerkih. Toda po 8 dneh uporaba rifampicina v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Zaviralci fosfodiesteraz

Pri zdravih prostovoljcih se pri sočasni uporabi ambrisentana z zaviralcem fosfodiesteraze, bodisi sildenafilom ali tadalafilom (oba sta substrata za CYP3A4), farmakokinetika zaviralca fosfodiesteraze ali ambrisentana ni pomembneje spremenila (glejte poglavje 5.2).

### Druga usmerjena zdravila za PAH

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s PAH učinkovitosti in varnosti ambrisentana pri sočasni uporabi z drugimi zdravili za zdravljenje PAH (npr. prostanoidi in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze) niso posebej proučevali (glejte poglavje 5.1). Na podlagi znanih podatkov o biotransformaciji ni pričakovati specifičnih medsebojnih delovanj med ambrisentanom in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze ali prostanoidi (glejte poglavje 5.2). Vendar pa s temi zdravili niso izvedli specifičnih študij medsebojnega delovanja. Zato je v primeru sočasne uporabe potrebna previdnost.

### Peroralni kontraceptivi

V kliničnih študijah pri zdravih prostovoljkah odmerjanje ambrisentana 10 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ni pomembno vplivalo na farmakokinetiko enkratnega odmerka etinilestradiolske in noretindronske sestavine kombiniranega peroralnega kontraceptiva (glejte poglavje 5.2). Na podlagi te farmakokinetične študije ni pričakovati, da bi ambrisentan pomembno vplival na izpostavljenost estrogenskim oz. progestogenskim kontraceptivom.

### Varfarin

V študiji pri zdravih prostovoljcih ambrisentan ni vplival na farmakokinetiko v stanju dinamičnega ravnovesja in antikoagulatno delovanje varfarina (glejte poglavje 5.2). Tudi varfarin ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana. Poleg tega pa ambrisentan pri bolnikih na splošno tudi ni vplival na tedenski odmerek antikoagulanta varfarinskega tipa, protrombinski čas (PT-*Prothrombin Time*) in mednarodno normalizirano razmerje (INR-*International Normalized Ratio*).

### Ketokonazol

Uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja ni klinično pomembno povečala izpostavljenosti ambrisentanu (glejte poglavje 5.2).

### Vpliv ambrisentana na ksenobiotske prenašalce

*In vitro* ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s P-glikoproteinom (Pgp), proteinom odpornosti na rak dojke (BRCP), proteinom 2 za odpornost na več zdravil (MRP2), iztočno črpalko žolčnih soli (BSEP), transportnim polipeptidom organskih anionov (OATP1B1 in OATP1B3) in od natrija odvisnim sotransportnim polipeptidom za taurholat (NTCP).

Ambrisentan je substrat iztoka, ki ga posreduje Pgp.

Tudi študije na podganjih jetrnih celicah *in vitro* so pokazale, da ambrisentan ne inducira ekspresije beljakovin Pgp, BSEP ali MRP2

Pri zdravih prostovoljcih pri uporabi ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina, substrata za Pgp (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z ambrisentanom ne sme uvesti, če test za ugotavljanje nosečnosti, izveden pred začetkom zdravljenja, ni negativen, in ženska ne uporablja zanesljive metode kontracepcije. Med zdravljenjem z ambrisentanom priporočamo mesečno izvajanje testov za ugotavljanje nosečnosti.

### Nosečnost

Med nosečnostjo je uporaba ambrisentana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Študije na živalih kažejo, da je ambrisentan teratogen. Pri človeku ni izkušenj.

Ženskam, ki se zdravijo z ambrisentanom, je treba pojasniti možnost škodljivega delovanja na plod. Če ženska zanosi, je treba uvesti alternativno obliko zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.3).

### Dojenje

Ni znano, če se ambrisentan izloča v materino mleko. Izločanja ambrisentana v mleko pri živalih niso raziskovali. Zato je pri bolnicah, ki jemljejo ambrisentan, dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost pri moških

Pojav atrofije tubulov mod pri živalih moškega spola so povezali s kronično uporabo ERA, vključno z ambrisentanom (glejte poglavje 5.3). Čeprav študija ARIES-E ni prinesla nobenih jasnih dokazov o škodljivih učinkih dolgoročne izpostavljenosti ambrisentanu na število semenčic, je bila kronična uporaba ambrisentana povezana s spremenjenimi označevalci spermatogeneze. Ugotovili so znižanje plazemske koncentracije inhibina B in zvišanje plazemske koncentracije FSH. Vpliv na plodnost moških ni znan, vendar ni mogoče izključiti poslabšanja spermatogeneze. V kliničnih študijah se pri dolgotrajni uporabi ambrisentana vrednost testosterona v plazmi ni spremenila.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ambrisentan ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov ambrisentana (npr.



hipotenzijo, omotico, astenijo in utrujenost (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo biti seznanjeni, , kako bi nanje lahko vplival ambrisentan, preden vozijo ali upravljajo stroje.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi z ambrisentanom, so bili periferni edemi (37 %) in glavoboli (28 %). V kratkotrajnih kliničnih študijah je večji odmerek (10 mg) spremljala večja incidenca teh neželenih učinkov, periferni edemi pa so bili praviloma hujši pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let (glejte poglavje 4.4).

Resni neželeni učinki, povezani z uporabo ambrisentana, vključujejo anemijo (znižan hemoglobin, znižan hematokrit) in hepatotoksičnost.

Znižanja koncentracij hemoglobina in hematokrita (10 %) so bila povezana z antagonisti endotelinskih receptorjev, vključno z ambrisentanom. Večino teh znižanj je bilo opaziti v prvih 4 tednih zdravljenja, nato pa se je hemoglobin na splošno stabiliziral (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi ambrisentana so opazili porast jetrnih encimov (2 %), okvaro jeter in avtoimunski hepatitis (vključno s poslabšanjem spremljajočih bolezni) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pri odmerka odvisnih neželenih učinkih je pri kategoriji pogostnosti upoštevan višji odmerek ambrisentana. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek (učinki)</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	Anemija (znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita) <sup>1</sup>
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	Preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, izpuščaji, pruritus)
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	Glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno) <sup>2</sup> , omotica
Očesne bolezni	Pogosti	Zamegljen vid, okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Tinitus <sup>3</sup>
	Občasni	Nenadna izguba sluha <sup>3</sup>
Srčne bolezni	Zelo pogosti	Palpitacije
	Pogosti	Srčno popuščanje <sup>4</sup>
Žilne bolezni	Zelo pogosti	Vročinski oblivi <sup>5</sup>
	Pogosti	Hipotenzija, sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	Dispneja <sup>6</sup> , kongestija zgornjih dihal (to je nosne votline, sinusov) <sup>7</sup> , nazofaringitis <sup>7</sup>
	Pogosti	Epistaksa, rinitis <sup>7</sup> ,

		sinuzitis <sup>7</sup>
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	Navzea, driska, bruhanje <sup>5</sup>
	Pogosti	Bolečine v trebuhu, zaprtost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	Zvišanje jetrnih transaminaz
	Občasni	Okvara jeter (glejte poglavje 4.4), avtoimunski hepatitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Izpuščaj <sup>8</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	Periferni edemi, zastajanje tekočine, bolečine/nelagodje v prsnem košu <sup>5</sup> , utrujenost
	Pogosti	Astenija

<sup>1</sup> Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

<sup>2</sup> Glavobol je bil pogostejši pri 10 mg odmerku ambrisentana.

<sup>3</sup> Primeri so bili opaženi samo v s placebom nadzorovani klinični študiji z ambrisentanom v kombinaciji s tadalafilom.

<sup>4</sup> Večina opisanih primerov srčnega popuščanja je bila povezana z zastajanjem tekočine.

<sup>5</sup> Pogostnosti so bile opažene v s placebom nadzorovani klinični študiji z ambrisentanom v kombinaciji s tadalafilom. Manjša pogostnost je bila opažena pri monoterapiji z ambrisentanom.

<sup>6</sup> Opisani so bili primeri poslabšanja dispneje nejasne etiologije, ki se je pojavila kmalu po začetku zdravljenja z ambrisentanom.

<sup>7</sup> Pojavnost nosne kongestije je bila med zdravljenjem z ambrisentanom odvisna od odmerka.

<sup>8</sup> Izraz izpuščaj obsega eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Znižana koncentracija hemoglobina.

Med obdobjem trženja zdravila so bili opisani primeri anemije, ki so zahtevali transfuzijo krvnih celic (glejte poglavje 4.4). Znižana koncentracija hemoglobina (anemija) je bila pogostejša pri uporabi 10 mg odmerka ambrisentana. Pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, se je med 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi kliničnimi študijami 3. faze srednja vrednost koncentracije hemoglobina znižala, kar so ugotovili že 4. teden (znižanje za 0,83 g/dl). Srednja sprememba od izhodišča se je v naslednjih 8 tednih ustalila. V skupini, ki je prejela ambrisentan, se je pri skupno 17 bolnikih (6,5 %) koncentracija hemoglobina od izhodišča znižala za  $\geq 15\%$  in je bila nižja od spodnje meje normalne vrednosti.

#### Pediatrična populacija

Varnost ambrisentana pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let, je bila ovrednotena pri 41 bolnikih, ki so bili zdravljeni samo z ambrisentanom 2,5 mg ali 5 mg enkrat dnevno (skupina z majhnim odmerkom) ali enkrat dnevno samo z ambrisentanom 2,5 mg ali 5 mg, titriranim do 5 mg, 7,5 mg ali 10 mg glede na telesno maso (skupina z velikim odmerkom) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za PAH, 24 tednov, v odprtem preskušanju faze 2b. Varnost je bila nadalje ovrednotena v dolgotrajni podaljšani študiji pri 38 od 41 opazovancev. Opaženi neželeni učinki, ki so bili ocenjeni kot povezani z ambrisentanom, so bili skladni s tistimi, ki so bili opaženi v kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih. Najpogosteje so se pojavili glavobol (15 %, 6/41 opazovancev v 24 tednih odprtega preskušanja faze 2b in 8 %, 3/38 opazovancev v dolgotrajni podaljšani študiji) in kongestija nosne sluznice (7 %, 3/41 opazovancev v 24 tednih odprtega preskušanja faze 2b).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri zdravih prostovoljcih so bili enkratni odmerki po 50 in 100 mg (5- do 10-krat večji odmerek od največjega priporočenega odmerka) povezani z glavobolom, zardevanjem, omotico, navzeo in nosno kongestijo.

V primeru prevelikega odmerka ambrisentana se zaradi mehanizma delovanja zdravila lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavje 5.3). V primeru izrazite hipotenzije bo morda treba uvesti aktivno kardiovaskularno podporo. Specifični antidot ni na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antihipertenzivi, drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX02

#### Mehanizem delovanja

Ambrisentan je peroralno delujoč antagonist endotelinskih receptorjev (ERA) iz razreda propanojske kisline, selektiven za receptorje endotelin A (ET<sub>A</sub>). Endotelin ima pomembno vlogo pri patofiziologiji PAH.

Ambrisentan je antagonist ET<sub>A</sub> (približno 4.000-krat bolj selektiven za ET<sub>A</sub> kot za ET<sub>B</sub>). Ambrisentan blokira podtip receptorjev ET<sub>A</sub>, ki se nahajajo predvsem v gladkih mišičnih celicah žilne stene in srčnih miocitih. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, kar ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic. Zaradi večje selektivnosti ambrisentana za receptorje ET<sub>A</sub> kot receptorje ET<sub>B</sub> pričakujemo, da se bo z receptorjem ET<sub>B</sub> posredovana tvorba vazodilatatorjev dušikovega oksida in prostaciklina ohranila.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, multicentrični s placebom nadzorovani ključni študiji 3. faze (ARIES-1 in 2). Študija ARIES-1, ki je vključevala 201 bolnika, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 5 mg in 10 mg s placebom. Študija ARIES-2, ki je vključevala 192 bolnikov, je primerjala uporabo ambrisentana v odmerku 2,5 mg in 5 mg s placebom. V obeh študijah so ambrisentan uvedli dodatno k podpornim/osnovnim zdravilom, ki so lahko vključevala kombinacijo digoksina, antikoagulantov, diuretikov, kisika in vazodilatatorjev (zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci ACE). Vključeni bolniki so imeli IPAH ali PAH, povezano z boleznijo vezivnega tkiva (PAH-CTD). Večina bolnikov je imela simptome funkcijskega razreda II (38,4 %) ali razreda III (55,0 %) po SZO. Bolniki, ki so že imeli bolezen jeter (ciroza ali klinično pomembno zvišanje aktivnosti aminotransferaz) in bolniki, ki so se zdravili z drugo obliko usmerjenega zdravljenja PAH (npr. s prostanoidi), so bili izključeni. V teh študijah niso vrednotili hemodinamskih parametrov.

Primarni opazovani dogodek študij 3. faze je bil izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z izhodiščem pri 6-minutni hoji (6MWD - *6 minute walk distance*) po 12 tednih. V obeh študijah je zdravljenje z ambrisentanom pomembno izboljšalo rezultat 6MWD pri vseh odmerkih ambrisentana.

V skupini, ki je prejela 5 mg odmerka, je v študiji ARIES-1 na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu v primerjavi z izhodiščem znašalo 30,6 m (95 % interval zaupanja: 2,9 do 58,3;  $p = 0,008$ ), v študiji ARIES-2 pa 59,4 m (95 % interval zaupanja: 29,6 do 89,3;  $p < 0,001$ ). V študiji ARIES-1 je pri bolnikih v skupini, ki so prejeli 10 mg odmerka, na placebo prilagojeno izboljšanje povprečnega rezultata 6MWD v 12. tednu znašalo 51,4 m (95 % interval zaupanja: 26,6 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

Izvedena je bila tudi vnaprej določena kombinirana analiza študij 3. faze (ARIES-C). Za 5 mg odmerka je bilo na placebo prilagojeno izboljšanje rezultata 6MWD 44,6 m (95 % interval zaupanja: 24,3 do 64,9;  $p < 0,001$ ), za 10 mg odmerka pa 52,5 m (95 % interval zaupanja: 28,8 do 76,2;  $p < 0,001$ ).

V študiji ARIES-2 je ambrisentan (skupina s kombiniranim odmerkom) v primerjavi s placebom pomembno podaljšal čas do kliničnega poslabšanja PAH ( $p < 0,001$ ), razmerje tveganja kaže 80 % zmanjšanje (95 % interval zaupanja: 47 % do 92 %). V vrednotenju so bili vključeni: smrt, presaditev pljuč, sprejem na zdravljenje v bolnišnico zaradi PAH, septostomija preddvornega pretina, uvedba drugih zdravil za zdravljenje PAH in zgodnji izključitveni kriteriji. V skupini s kombiniranim odmerkom je bilo opaženo statistično pomembno izboljšanje ( $3,41 \pm 6,96$ ) na lestvici telesne zmogljivosti vprašalnika o kakovosti življenja SF-36 (SF-36 Health Survey) v primerjavi s placebom ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Zdravljenje z ambrisentanom je v 12. tednu statistično pomembno izboljšalo indeks dispneje po Borgu (BDI-Borg Dyspnea Index) (na placebo prilagojeni BDI -1,1 (95 % interval zaupanja: -1,8 do -0,4;  $p = 0,019$ ; skupina s kombiniranim odmerkom)).

#### Dolgoročni podatki

Bolniki, vključeni v študiji ARIES 1 in 2, so izpolnjevali pogoje za vključitev v dolgoročno odprto podaljšano študijo ARIES E ( $n = 383$ ). Kombinirana povprečna izpostavljenost je bila približno 145 ± 80 tednov, najdaljša izpostavljenost pa je bila približno 295 tednov. Glavna primarna opazovana dogodka te študije sta bila incidenca in izrazitost neželenih učinkov, povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu, vključno s serumskimi LFT. Izsledki o varnosti, zabeleženi med dolgotrajno izpostavljenostjo ambrisentanu v tej študiji, so se na splošno ujemali s tistimi v 12-tedenskih študijah, kontroliranih s placebom.

Opažena verjetnost preživetja preiskovancev, ki so prejeli ambrisentan (skupina s kombiniranimi odmerki ambrisentana) je bila 93 % po 1 letu, 85 % po 2 letih in 79 % po 3 letih.

V odprti študiji (AMB222) so ambrisentan vrednotili pri 36 bolnikih. Namen študije je bil ovrednotiti pojavnost zvišane koncentracije serumske aminotransferaze pri bolnikih, pri katerih je bilo prekinjeno predhodno zdravljenje z drugim ERA zaradi nenormalnih vrednosti aminotransferaze. Med zdravljenjem z ambrisentanom, ki je v povprečju trajalo 53 tednov, pri nobenem od vključenih bolnikov niso potrdili vrednosti serumske ALT  $> 3 \times$  ZMN, ki bi zahtevala trajno prekinitve zdravljenja. Med tem časom so odmerka ambrisentana s 5 mg na 10 mg povečali pri petdesetih odstotkih bolnikov.

Kumulativna pojavnost nenormalnih vrednosti serumske aminotransferaze  $> 3 \times$  ZMN v vseh študijah 2. in 3. faze (vključno z zadevno odprto podaljšano fazo) je bila ugotovljena pri 17 od 483 oseb v srednjem času zdravljenja 79,5 tednov, kar pomeni 2,3 dogodka na 100 bolnikov-let ("patient years") izpostavljenosti ambrisentanu. V dolgotrajni, odprti podaljšani študiji ARIES E je bilo 2-letno tveganje za zvišanje serumske aminotransferaze na  $> 3$ -kratno ZMN pri bolnikih, ki so prejeli ambrisentan, 3,9 %.

#### Drugi klinični podatki

Pri bolnikih s PAH je bilo po 12 tednih ( $n = 29$ ) v študiji 2. faze (AMB220) opaženo izboljšanje hemodinamskih parametrov. Zaradi zdravljenja z ambrisentanom se je povečal srednji srčni indeks, zmanjšal srednji pljučni arterijski krvni tlak in zmanjšal srednji pljučni žilni upor.

Med zdravljenjem z ambrisentanom je bilo opisano znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. V 12-tedenskih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka od izhodišča do konca zdravljenja 3 mmHg in diastoličnega krvnega tlaka 4,2 mmHg. Povprečno znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka se je v dolgotrajni odprti študiji ARIES E ohranilo do 4 leta zdravljenja z ambrisentanom.

Pri zdravih prostovoljcih pri študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ambrisentana ali sildenafilila. Osebe so kombinacijo dobro prenašale. Ambrisentan in sildenafilil je v študiji ARIES-E sočasno uporabljalo 22 bolnikov (5,7 %), v študiji AMB222 pa 17 bolnikov (47 %). Pri teh bolnikih dodatnih težav z varnostjo niso odkrili.

#### Klinična učinkovitost v kombinaciji s tadalafilom

Izvedli so multicentrično, dvojno slepo, z dogodki vodeno študijo izidov 3. faze s primerjalno učinkovino (AMB112565/AMBITION) za oceno učinkovitosti začetne kombinacije ambrisentana in tadalafila v primerjavi z monoterapijo z enim in drugim. Študija je zajela 500 še nezdravljenih bolnikov s PAH, ki so bili v razmerju 2: 1: 1 randomizirani na kombinirano zdravljenje ali na eno ali drugo monoterapijo. Noben bolnik ni prejemal samo placeba. Primarna analiza je primerjala skupino s kombiniranim zdravljenjem s kumulativnima skupinama z monoterapijo. Narejene so bile tudi podporne primerjave skupine s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi z vsako posamezno skupino z monoterapijo. Po preiskovalčevih merilih niso bili vključeni bolniki s pomembno anemijo, zastajanjem tekočine ali redkimi boleznimi mrežnice. Prav tako niso bili vključeni bolniki z izhodiščnimi vrednostmi ALT oz. AST >2x ZMN.

Izhodiščno 96 % bolnikov predhodno še ni bilo deležnih nobenega specifičnega zdravljenja PAH in mediani čas od postavitve diagnoze do vstopa v študijo je bil 22 dni. Bolniki so začeli zdravljenje s 5 mg ambrisentana in 20 mg tadalafila, nato pa so jim odmerek tadalafila povečali na 40 mg po 4 tednih in odmerek ambrisentana na 10 mg po 8 tednih, če ni bilo nobenih težav s prenašanjem. Mediano dvojno slepo trajanje zdravljenja s kombinirano terapijo je bilo več kot 1,5 leta.

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka kliničnega neuspeha, opredeljenega kot:

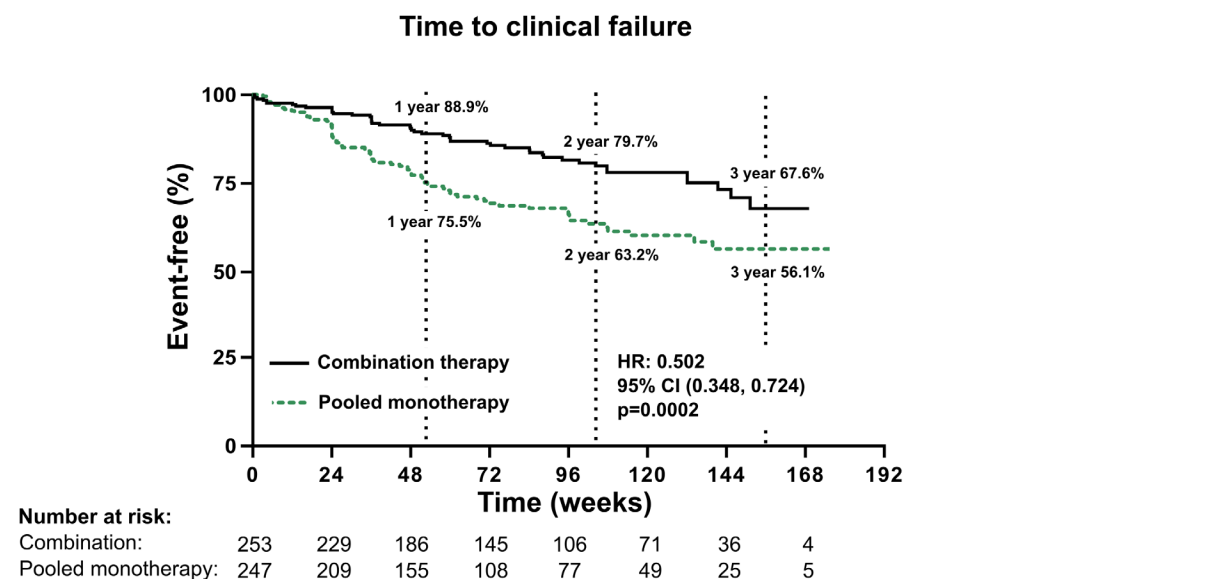
- smrt ali
- sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH,
- napredovanje bolezni,
- nezadovoljiv dolgoročen klinični odziv.

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 54 let (standardni odklon 15, razpon 18–75 let). Izhodiščno so bili bolniki v II. (31 %) in III. (69 %) funkcijskem razredu po SZO. Najpogostejši vzrok je bila v študijski populaciji idiopatska ali dedna PAH (56 %), sledili so PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (37 %), PAH, povezana z zdravili in toksini (3 %), korigirane enostavne prirojene srčne hibe (2 %) in HIV (2 %). Bolniki v II. in III. funkcijskem razredu po SZO so imeli izhodiščno 6-minutno prehojeno razdaljo 353 m.

#### *Opazovani dogodki izida*

Kombinirano zdravljenje je do obiska za končno oceno v primerjavi s kumulativnima skupinama z monoterapijo doseglo 50 % zmanjšanje tveganja (razmerje ogroženosti [ROg] 0,502, 95 % IZ: od 0,348 do 0,724,  $p = 0,0002$ ) sestavljenega opazovanega dogodka kliničnega neuspeha [slika 1 in preglednica 1]. Vodilni vpliv pri terapevtskem učinku je imelo 63-odstotno zmanjšanje sprejemov v bolnišnico s kombiniranim zdravljenjem; pojavilo se je zgodaj in se je ohranilo. Učinkovitost kombiniranega zdravljenja na primarni opazovani dogodek se je skladala s primerjavo z vsako posamezno monoterapijo in v podskupinah po starosti, etničnem izvoru, geografski regiji in etiologiji (IPAH/hPAH in PAH-CTD). Učinek je bil značilen tako pri bolnikih v II. kot v III. funkcijskem razredu.

Slika 1



Preglednica 1

	<b>Ambrisentan + tadalafil (N = 253)</b>	<b>Monoterapija kumulativno (N = 247)</b>	<b>Monoterapija z ambrisentanom (N = 126)</b>	<b>Monoterapija s tadalafilom (N = 121)</b>
<b>Prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Klinični neuspeh, št. (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Vrednost p, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponenta kot prvi dogodek kliničnega neuspeha (presojeno)</b>				
Smrt (zaradi vseh vzrokov)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Napredovanje bolezni	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Nezadovoljiv dolgoročni klinični odziv	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
<b>Čas od prvega sprejema v bolnišnico zaradi poslabšanja PAH (presojeno)</b>				
Prvi sprejem v bolnišnico, št. (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)		0,372	0,323	0,442
Vrednost p, log-rang test		0,0002	< 0,0001	0,0124

### *Sekundarni opazovani dogodki*

Testirani so bili sekundarni opazovani dogodki:

Preglednica 2

Sekundarni opazovani dogodki (sprememba od izhodišča do 24. tedna)	<b>Ambrisentan + tadalafil</b>	<b>Monoterapija kumulativno</b>	Razlika in interval zaupanja	Vrednost p
NT-proBNP (% znižanja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95 % IZ: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% bolnikov, ki so dosegli zadovoljiv klinični odziv 24. teden	39	29	Razmerje obetov 1,56; 95 % IZ: 1,05, 2,32	p = 0,026
6-minutna prehojena razdalja (m, mediana sprememba)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % IZ: 12,00, 33,50	p < 0,0001

### Idiopatska pljučna fibroza

Potekala je študija 492 bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), od katerih jih je 11 % imelo sekundarno pljučno hipertenzijo (skupina 3 po Svetovni zdravstveni organizaciji); ambrisentan jih je prejemalo 329 in placebo 163. Ta študija (študija ARTEMIS-IPF) se je predčasno končala, ko je bilo ugotovljeno, da ne bo mogoče doseči primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti. V skupini, ki je prejela ambrisentan, so zabeležili 90 dogodkov (27 %) napredovanja IPF (vključno s hospitalizacijo zaradi dihalnih razlogov) ali smrti; v skupini, ki je prejela placebo, pa so takšnih dogodkov zabeležili 28 (17 %). Ambrisentan je zato kontraindiciran pri bolnikih z IPF s sekundarno pljučno hipertenzijo ali brez nje (glejte poglavje 4.3).

### Pediatrična populacija

#### Študija AMB112529

Varnost in prenašanje ambrisentana enkrat dnevno 24 tednov sta bila ocenjena v odprti nekontrolirani študiji pri 41 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let (mediana: 13 let). Etiologija PAH je bila idiopatska (n = 26; 63 %), trajna prirojena PAH kljub kirurškemu popravku (n = 11; 27 %), sekundarna po bolezni vezivnega tkiva (n = 1; 2 %) ali družinska (n = 3; 7,3 %). Med 11 opazovanci s prirojeno srčno boleznijo jih je 9 imelo okvare ventrikularnega septuma, 2 sta imela okvare atrijskega septuma in 1 je imel trajni patentni duktus. Bolniki so bili v razredu II po SZO (n = 32; 78 %) ali v razredu III (n = 9; 22 %) ob začetku študijskega zdravljenja. Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje monoterapija z zaviralci PDE5 [n = 18; 44 %], kombinacija z zaviralci PDE5 in prostanoidi [n = 8; 20 %]) ali monoterapijo s prostanoidi [n = 1; 2 %] in z zdravljenjem za PAH so nadaljevali tudi med študijo. Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini glede na odmerek: enkrat dnevno ambrisentan 2,5 mg ali 5 mg (majhen odmerek, n = 21) in enkrat dnevno ambrisentan 2,5 mg ali 5 mg, titriran do 5 mg, 7,5 mg ali 10 mg glede na telesno maso (velik odmerek, n = 20). Skupno 20 bolnikov iz obeh skupin glede na odmerek je bilo titriranih po 2 tednih glede na klinični odziv in prenašanje; 37 bolnikov je zaključilo študijo; 4 bolniki so iz študije izstopili.

Ni bil opažen trend odvisnosti od odmerka glede učinka ambrisentana na glavni cilj učinkovitosti opravilno sposobnost (6MWD). Srednja sprememba od izhodišča v 24. tednu v 6MWD pri bolnikih v

skupinah z majhnim in z velikim odmerkom z meritvijo ob izhodišču in v 24. tednu je bila + 55,14 m (95 % IZ: 4,32 do 105,95) pri 18 bolnikih in +26,25 m (95 % IZ: -4,59 do 57,09) pri 18 bolnikih. Srednja sprememba od izhodišča v 24. tednu v 6MWD za skupno 36 bolnikov (oba odmerka združena) je bila +40,69 m (95 % IZ: 12,08 do 69,31). Ti rezultati so bili skladni s tistimi, ki so bili opaženi pri odraslih. V 24. tednu je 24,95 % bolnikov v skupini z majhnim odmerkom in 100 % bolnikov v skupini z velikim odmerkom ostalo stabilnih (funkcionalni razred nespremenjen ali izboljššan). Izračun preživetja brez dogodka po Kaplan-Meier za poslabšanje PAH (smrt [vsi vzroki], presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH ali s PAH-om povezanim poslabšanjem) v 24. tednu je bil 86 % v skupini z majhnim odmerkom in 85 % v skupini z velikim odmerkom.

Hemodinamika je bila izmerjena pri 5 bolnikih (skupina z majhnim odmerkom). Srednje povečanje od izhodišča v srčnem indeksu je bilo + 0,94 l/min/m<sup>2</sup>, srednje zmanjšanje srednjega pulmonarnega arterijskega tlaka je bilo -2,2 mmHg in srednje zmanjšanje PVR je bilo - 277 dyn s/cm<sup>5</sup> (- 3,46 mmHg/l/min).

Pri pediatričnih bolnikih s PAH, ki so prejeli ambrisentan 24 tednov, je bila geometrična sredina zmanjšanja NT-pro-BNP od izhodišča 31 % v skupini z majhnim odmerkom (2,5 in 5 mg) in 28 % v skupini z velikim odmerkom (5, 7,5 in 10 mg).

#### Študija AMB114588

Pridobljeni so bili dolgoročni podatki za 38 od 41 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let, ki so bili zdravljeni z ambrisentanom v 24-tedenski randomizirani študiji. Večina preiskovancev, ki so prešli na to dolgoročno podaljšanje, je imela idiopatsko ali dedno PAH (68 %) po izhodišču AMB112529. Srednje trajanje izpostavljenosti zdravljenju ( $\pm$  standardni odklon) z ambrisentanom je bilo približno  $4,0 \pm 2,5$  leta (razpon: 3 meseci do 10,0 let). Bolniki so v odprtem podaljšanju lahko dobili dodatno zdravljenje za PAH, če je bilo potrebno, odmerek ambrisentana pa se je lahko prilagajal v korakih po 2,5 mg.. Skupno je 66 % bolnikov, ki so nadaljevali s podaljšano študijo, prejelo enak odmerek ambrisentana, kot v študiji AMB112529.

Klinično poslabšanje je bilo opredeljeno kot smrt (vsi vzroki), uvrstitev na seznam za presaditev pljuč ali atrijsko septostomijo ali poslabšanje PAH, ki je povzročilo hospitalizacijo, spremembo odmerka ambrisentana, dodatek ali spremembo odmerka obstoječega ciljnega zdravila za PAH, povečanje funkcionalnega razreda SZO; 20 % zmanjšanje 6MWD ali znaki/simptomi desnostranskega srčnega popuščanja. V istih časovnih točkah je skupno 71 % bolnikov ostalo brez poslabšanja PAH, medtem ko je pri 11 udeležencih (29 %) v vseh 4 skupinah glede na odmerek prišlo do kliničnega poslabšanja PAH na podlagi vsaj enega merila, pri čemer je več kot eno merilo za klinično poslabšanje izpolnilo 5 od 11 udeležencev (45 %). Kaplan-Meierjeve ocene preživetja so bile 94,74 % 3 leta in 92,11 % 4 leta po začetku zdravljenja.

Spremembe od izhodišča AMB112529 do konca podaljšane študije so pokazale povprečno povečanje 6MWD za  $58,4 \pm 88$  metrov (17 % izboljšanje v primerjavi z izhodiščem) v vseh skupinah glede na odmerek.

Pri vstopu v študijo AMB114588 so vse 4 funkcionalne razrede SZO (I, II, III in IV) predstavljali udeleženci, pri katerih je več kot polovica ustrezala razredu II (n = 22; 58 %), preostali udeleženci pa so izpolnjevali razred I (n = 9; 24 %), razred III (n = 6; 16 %) ali razred IV (n = 1; 3 %). Spremembe od izhodiščne vrednosti AMB112529 do konca podaljšane študije (N = 29) so pokazale izboljšanje (45 %) ali nobene spremembe (55 %) in brez poslabšanja v funkcionalnem razredu SZO, kot tudi povprečno povečanje 6MWD za 17,0 %.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Absorpcija ambrisentana pri človeku je hitra. Največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) ambrisentana se tipično pojavijo približno 1,5 ure po peroralnem odmerku, tako pri jemanju zdravila na tešče kot po obroku. V območju terapevtskih odmerkov se  $C_{max}$  in površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) povečujeta proporcionalno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je običajno doseženo po 4 dnevem zdravljenju.

V študiji vpliva hrane so zdravi prostovoljci prejeli ambrisentan na tešče in po obroku z veliko vsebnostjo maščob. Študija kaže, da se je vrednost  $C_{max}$  zmanjšala za 12 %, vrednost AUC pa se ni spremenila. To zmanjšanje največje koncentracije ni klinično pomembno, zato lahko bolniki ambrisentan jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Ambrisentan se v velikem obsegu veže na plazemske proteine. Vezava ambrisentana na plazemske proteine je bila *in vitro* v povprečju 98,8-odstotna in v razponu od 0,2 do 20 mikrogramov/ml neodvisna od koncentracije. Ambrisentan se v glavnem veže na albumin (96,5 %), v manjšem obsegu pa tudi na alfa<sub>1</sub>-kislil glikoprotein.

Porazdelitev ambrisentana v eritrocite je majhna. Srednje razmerje kri:plazma je pri moških 0,57, pri ženskah pa 0,61.

### Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidni (propanojska kislina) ERA.

Ambrisentan se glukuronidira s številnimi UGT izoencimi (UGT1A9S, UGT2B7S in UGT1A3S), pri čemer se tvori ambrisentan glukuronid (13 %). Ambrisentan se tudi oksidativno presnavlja, predvsem s CYP3A4 in v manjšem obsegu s CYP3A5 in CYP2C19, do 4-hidroksimetil ambrisentana (21 %), ki se nadalje glukuronidira do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5 %). Vezavna afiniteta 4-hidroksimetil ambrisentana za humane endotelinske receptorje je 65-krat manjša od vezavne afinitete ambrisentana. Pri koncentracijah, opaženih v plazmi (približno 4 % v primerjavi z izvornim ambrisentanom), torej ne pričakujemo, da bi 4-hidroksimetil ambrisentan prispeval k farmakološki aktivnosti ambrisentana.

Podatki *in vitro* kažejo, da je ambrisentan pri 300  $\mu$ M povzročil manj kot 50 % zavrtje UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) ali encimov citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 (do 25 %). *In vitro* ambrisentan v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira humanih prenašalcev, vključno s Pgp, BRCP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 in NTCP. Poleg tega ambrisentan v podganjih jetrnih celicah ni induciral ekspresije beljakovin MRP2, Pgp ali BSEP. Vsi *in vitro* podatki skupaj kažejo, da pri klinično pomembnih koncentracijah ambrisentana ( $C_{max}$  v plazmi do 3,2  $\mu$ M) ni pričakovati vpliva na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ali encime citokroma P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ali na transport z BSEP, BRCP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ali NTCP.

Učinek ambrisentana v stanju dinamičnega ravnovesja (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko in farmakodinamiko enkratnega odmerka varfarina (25 mg), vrednoteno s PT in INR, so raziskovali pri 20 zdravih prostovoljcih. Ambrisentan ni imel nobenih klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina. Pri sočasni uporabi tudi varfarin ni vplival na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek 7-dnevne uporabe sildenafilila (20 mg trikrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana in učinek 7-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka sildenafilila so raziskovali pri 19 zdravih prostovoljcih. Z izjemo 13-odstotnega

povečanja vrednosti  $C_{max}$  sildenafilu pri sočasni uporabi ambrisentana, drugih sprememb farmakokinetičnih parametrov sildenafilu, N-desmetil-sildenafilu in ambrisentana niso zasledili. To rahlo povečanje vrednosti  $C_{max}$  sildenafilu ni klinično pomembno (glejte poglavje 4.5).

Pri 23 zdravih prostovoljcih so raziskali vpliv ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka tadalafilu in vpliv tadalafilu (40 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja na farmakokinetiko enkratnega odmerka ambrisentana. Ugotovili so, da ambrisentan ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko tadalafilu. Podobno tudi sočasna uporaba tadalafilu ne vpliva na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ketokonazola (400 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega 10 mg odmerka ambrisentana so raziskovali pri 16 zdravih prostovoljcih. Izpostavljenost ambrisentanu so ovrednotili z  $AUC_{(0-\infty)}$  in  $C_{max}$ . Ti vrednosti sta se povečali, in sicer  $AUC_{(0-\infty)}$  za 35 %,  $C_{max}$  pa za 20 %. Verjetnost, da bi te spremembe v izpostavljenosti imele kakršenkoli klinični pomen, je majhna, zato se ambrisentan lahko uporablja skupaj s ketokonazolom.

Učinke ponavljajočih se odmerkov ciklosporina A (100 - 150 mg dvakrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (5 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja in učinke ponavljajočih se odmerkov ambrisentana (5 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ciklosporina A (100 - 150 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Med uporabo večkratnih odmerkov ciklosporina A se je  $C_{max}$  ambrisentana povečala za 48 % in  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana za 121 %. Glede na ti spremembi je treba odmerek ambrisentana pri odraslih bolnikih ali pediatričnih bolnikih s telesno maso  $\geq 50$  kg med sočasno uporabo s ciklosporinom A omejiti na 5 mg enkrat na dan, pri pediatričnih bolnikih s telesno maso  $\geq 20$  do  $< 50$  kg pa na 2,5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Večkratni odmerki ambrisentana pa na izpostavljenost ciklosporinu A ne vplivajo klinično pomembno in odmerka ciklosporina A ni treba prilagoditi.

Učinke enkratnega in ponavljajočega se odmerjanja rifampicina (600 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko ambrisentana (10 mg enkrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja so raziskali pri zdravih prostovoljcih. Po začetnih odmerkih rifampicina so ugotovili prehodno povečanje  $AUC_{(0-\tau)}$  ambrisentana (121 % po prvem in 116 % po drugem odmerku rifampicina), verjetno zaradi zavrtja OATP z rifampicinom. Toda do 8. dne niso po uporabi več odmerkov rifampicina ugotovili nobenega klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ambrisentanu. Bolnike, ki prejemajo ambrisentan, je treba ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Učinek ponavljajočega se odmerka ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiko enkratnega odmerka digoksina so raziskovali pri 15 zdravih prostovoljcih. Pri ponavljajočih se odmerkih ambrisentana so ugotovili rahlo zvišanje vrednosti  $AUC_{0-last}$  digoksina in najmanjših koncentracij digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja, ter zvišanje vrednosti  $C_{max}$  digoksina za 29 %. Smatra se, da večja izpostavljenost digoksinu, opažena pri ponavljajočem se odmerku ambrisentana, ni klinično pomembna, zato odmerka digoksina ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

Pri zdravih prostovoljkah so raziskali učinke 12-dnevne uporabe ambrisentana (10 mg enkrat na dan) na farmakokinetiko enkratnega odmerka peroralnega kontraceptiva z etinilestradiolom (35  $\mu$ g) in noretindronom (1 mg).  $C_{max}$  in  $AUC_{(0-\infty)}$  etinilestradiola sta se rahlo zmanjšali ( $C_{max}$  za 8 % in  $AUC$  za 4 %), noretindrona pa rahlo povečali ( $C_{max}$  za 13 % in  $AUC$  za 14 %). Te spremembe izpostavljenosti etinilestradiolu in noretindronu so majhne in ni verjetno, da bi bile klinično pomembne (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Ambrisentan in njegovi presnovki se po jetrni in/ali izven jetrni presnovi v glavnem izločijo z žolcem. V urinu se pojavi približno 22 % peroralno prejetega odmerka, od tega 3,3 % ambrisentana v nespremenjeni obliki. Pri človeku se plazemski razpolovni čas izločanja giblje od 13,6 do 16,5 ur.

## Posebne skupine bolnikov

### Odrasla populacija (spol, starost)

Na osnovi analize rezultatov populacijske farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s PAH spol in starost ne vplivata pomembneje na farmakokinetiko ambrisentana (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji so na razpolago omejeni farmakokinetični podatki. Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih, starih od 8 do manj kot 18 let, je bila preučena v eni klinični študiji (AMB112529).

Farmakokinetika ambrisentana po peroralnem dajanju pri bolnikih s PAH, starih od 8 do manj kot 18 let, je bila na splošno skladna s farmakokinetiko pri odraslih ob upoštevanju telesne mase. Z modelom pridobljene pediatrične izpostavljenosti v stanju ravnovesja (AUC) za majhne odmerke in za velike odmerke za vse skupine glede na telesno maso so bile znotraj 5. percentila znane izpostavljenosti odraslega pri majhnem odmerku (5 mg) in znotraj 95. percentila znane izpostavljenosti odraslega pri velikem odmerku (10 mg).

### Okvara ledvic

Ambrisentan ni podvržen pomembni ledvični presnovi ali ledvičnemu očistku (izločanju). Pri analizi populacijske farmakokinetike je bilo ugotovljeno, da je očistek kreatinina statistično pomembna kovariata, ki vpliva na očistek peroralno prejetega ambrisentana. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je obseg zmanjšanja očistka pri peroralni uporabi zmeren (20 - 40 %) in tako je klinični pomen malo verjeten. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kljub temu potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### Okvara jeter

Ker glavna presnovna pot ambrisentana poteka preko glukuronidacije in oksidacije ter kasnejšega izločanja z žolcem, lahko pričakujemo, da se bi pri okvari jeter morda lahko povečala izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ambrisentanu. Pri analizi populacijske farmakokinetike so ugotovili, da se očistek po peroralni uporabi zmanjša v odvisnosti od zvišanja vrednosti bilirubina. Vendar pa je obseg vpliva bilirubina zmeren (v primerjavi s tipičnim bolnikom z vrednostjo bilirubina 0,6 mg/dl, bo imel bolnik z zvišano vrednostjo bilirubina 4,5 mg/dl približno za 30 % manjši očistek ambrisentana po peroralni uporabi). Pri bolnikih z okvaro jeter (s cirozo ali brez) farmakokinetike ambrisentana niso raziskovali. Zdravljenje z ambrisentanom se tako ne sme uvesti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembnim zvišanjem vrednosti jetrnih aminotransferaz ( $> 3x$  ZMN) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zaradi primarnega farmakološkega učinka zdravil iz te skupine, se pri prevelikem enkratnem odmerku ambrisentana (to je v primeru prevelikega odmerjanja) lahko zniža arterijski krvni tlak in pojavi hipotenzija ter simptomi s tem povezane vazodilatacije.

Ni bilo dokazano, da bi ambrisentan zaviral transport žolčnih kislin ali bil očitno hepatotoksičen.

Pri glodavcih so pri dolgotrajni uporabi pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske pri človeku, poročali o vnetju in spremembah epitelijske nosne votline. Pri psih so pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov ambrisentana pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 20-krat večja od izpostavljenosti bolnika, poročali o blagih vnetnih spremembah.

Pri podganah, ki so prejemale ambrisentan, so pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 3-kratni vrednosti AUC pri klinični uporabi, poročali o hiperplaziji nosne kosti etmoidnega labirinta. Pri uporabi ambrisentana pri miših ali psih o hiperplaziji nosne kosti niso poročali. Pri podganah je, na osnovi izkušenj z drugimi učinkovinami, hiperplazija nosnih školjk prepoznan odziv na vnetje nosne sluznice.

Ambrisentan je *in vitro*, na sesalskih celicah, v visokih koncentracijah deloval klastogeno. Pri bakterijah in v dveh *in vivo* študijah na glodavcih mutagenega in genotoksičnega delovanja ambrisentana niso ugotovili.

Pri 2-letnih študijah peroralne uporabe pri podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenega potenciala. Samo pri najvišjem odmerku so pri podganjih samcih ugotovili majhno povečanje mamarnih fibroadenomov, ki so benigni tumorji. Sistemska izpostavljenost ambrisentanu je bila pri podganjih samcih ob tem odmerku (na podlagi AUC v stanju dinamičnega ravnovesja) 6-krat tolikšna, kot je dosežena s kliničnim odmerkom 10 mg/dan.

Pri študijah toksičnosti in vplivov na plodnost so pri samcih podgan in miši pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih brez varnostne meje poročali o atrofiji testikularnih tubulov, ki je bila občasno povezana z aspermijo. V času vrednotenja brez dajanja zdravila te spremembe na modih niso povsem izginile. Pri študijah na psih, ki so trajale do 39 tednov, pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi vrednosti AUC 35-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, sprememb na modih niso opazili. Pri podganjih samcih ambrisentan ni vplival na gibljivost semenčic pri nobenem od testiranih odmerkov (do 300 mg/kg/dan). Rahlo (< 10 %) zmanjšanje odstotka morfološko normalnih semenčic so opazili pri odmerku 300 mg/kg/dan, ne pa pri 100 mg/kg/dan (> 9-kratna klinična izpostavljenost pri 10 mg/dan). Vpliv ambrisentana na plodnost moških ni znan.

Pri podganah in kuncih je bilo dokazano, da je ambrisentan teratogen. Pri vseh raziskovanih odmerkih so poročali o nepravilnostih mandibule, jezika in/ali neba. Poleg tega je študija na podganah pokazala večjo pojavnost defektov medprekatnega pretina, defektov trunkusnih žil, nepravilnosti ščitnice in timusa, osifikacij bazisfenoidne kosti in poteka umbilikalne arterije na levi strani sečnega mehurja namesto na desni. Vsa zdravila iz skupine ERA lahko delujejo teratogeno.

Pri samicah podgan, ki so ambrisentan prejemale od pozne brejosti in v času laktacije, so pri izpostavljenosti, ki je bila 3-kratnik AUC pri maksimalnem priporočenem odmerku pri človeku, poročali o neželenih učinkih na vedenje mater, zmanjšanem preživetju mladičev in manjši sposobnosti za razmnoževanje mladičev (pri nekropsiji so poročali o majhnih testisih).

Pri mladih podganah, ki so ambrisentan dobivale peroralno enkrat na dan od 7. do 26., 36. ali 62. dne po skotitvi (kar približno ustreza od dojenčka do starjšega mladostnika pri človeku), se je pojavilo zmanjšanje mase možganov (-3 % do -8 %), brez morfoloških ali nevrovedenjskih sprememb, po opaženih dihalnih zvokih, apneji in hipoksiji. Ti učinki so se pojavili pri ravneh AUC, ki so bile 1,8- do 7-krat višje, kot so pri človeku izpostavljenosti ob odmerku 10 mg. V drugi študiji, kjer so bile zdravljene 5 tednov stare podgane (kar ustreza starosti približno 8 let pri človeku), so opazili zmanjšanje mase možganov samo pri zelo velikih odmerkih in samo pri samcih. Na podlagi razpoložljivih nekliničnih podatkov ni mogoče pojasniti kliničnega pomena te ugotovitve za otroke, mlajše od 8 let.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

##### *Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete*

polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
makrogol

lecitin (soja) (E322)

Volibris 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
lecitin (soja) (E322)  
rdeče AC (E129)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete

2 leti

Volibris 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete

5 let

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete

Neprozorne, bele platenke iz polietilena z visoko gostoto (HDPE), zaprte s polipropilensko, za otroke varno zaporko, zavarjeno s polietilensko podlogo. Platenke vsebujejo 30 filmsko obloženih tablet.

Volibris 5 mg in 10 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminijske folije.

Velikosti pakiranj s pretisnimi omoti za enkratni odmerek z  $10 \times 1$  ali  $30 \times 1$  filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg filmsko obložene tablete

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. april 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 14. januar 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irška

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Volibris v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Volibris trži, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Volibris, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- opozorilno kartico za bolnika

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:



- da je zdravilo Volibris teratogeno pri živalih;
- da nosečnice ne smejo jemati zdravila Volibris;
- da morajo ženske v rodni dobi uporabljati zanesljivo kontracepcijo;
- da je potrebno mesečno izvajanje testov nosečnosti;
- da je potrebno redno nadzorovanje delovanja jeter, saj lahko zdravilo Volibris povzroči okvaro jeter.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete  
ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2,5 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, lecitin (soja) (E322). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/451/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

volibris 2,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete  
ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2,5 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, lecitin (soja) (E322). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/451/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Volibris 5 mg filmsko obložene tablete  
ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, lecitin (soja) (E322) in alurno rdeče AC (E129). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/451/001 10 filmsko obloženih tablet  
EU/1/08/451/002 30 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

volibris 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omoti**

**1. IME ZDRAVILA**

Volibris 5 mg tablete  
ambrisentan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Volibris 10 mg filmsko obložene tablete  
ambrisentan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg ambrisentana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo, lecitin (soja) (E322) in alurno rdeče AC (E129). Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

10 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/451/003 10 filmsko obloženih tablet  
EU/1/08/451/004 30 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

volibris 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**Pretisni omoti**

**1. IME ZDRAVILA**

Volibris 10 mg tablete  
ambrisentan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Volibris 2,5 mg filmsko obložene tablete**  
**Volibris 5 mg filmsko obložene tablete**  
**Volibris 10 mg filmsko obložene tablete**  
ambrisentan

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Volibris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Volibris
3. Kako jemati zdravilo Volibris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Volibris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Volibris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Volibris vsebuje zdravilno učinkovino ambrisentan. Spada v skupino zdravil, imenovanih drugi antihipertenzivi (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Uporablja se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 8 let in več. PAH pomeni visok krvni tlak v krvnih žilah (pljučnih arterijah), ki dovajajo kri iz srca v pljuča. Pri bolnikih s PAH se te žile zožijo in tako srce težje potiska kri skozi njih, kar povzroči utrujenost, omotico in težko dihanje.

Zdravilo Volibris širi pljučne arterije in tako srcu olajša potiskanje krvi v njih. Na ta način zniža krvni tlak in ublaži simptome bolezni.

Zdravilo Volibris se lahko uporablja tudi v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje PAH.

### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Volibris

#### Ne jemljite zdravila Volibris

- če ste **alergični** na ambrisentan, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **noseči, nameravate zanositi ali bi lahko zanosili**, ker ne uporabljate zanesljive metode kontracepcije; glejte poglavje 'Nosečnost';
- če **dojite**; glejte poglavje 'Dojenje';
- če **imate bolezen jeter**. Posvetujte se svojim zdravnikom, ki bo presodil, ali je to zdravilo primerno za vas;
- če imate **zabrazgotinjenje pljuč** neznanega vzroka (idiopatsko pljučno fibrozo).

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo:

- če imate težave z jetri,
- če imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic),
- če imate otekle dlani, gležnje ali stopala zaradi kopičenja tekočine (*periferni edemi*),
- če imate pljučno bolezen z zaporo ven v pljučih (*pljučna venookluzivna bolezen*).

→ **Vaš zdravnik bo presodil**, ali je zdravilo Volibris primerno za vas.

### **Potrebne so redne krvne preiskave**

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Volibris in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem bo zdravnik opravljal krvne preiskave, s katerimi bo preverjal:

- če imate anemijo,
- če je delovanje jeter pravilno.

→ Pomembno je, da se te krvne preiskave opravljajo redno ves čas zdravljenja z zdravilom Volibris.

### **Znaki nepravilnega delovanja jeter lahko vključujejo:**

- izgubo apetita,
- siljenje na bruhanje (navzeo),
- bruhanje,
- zvišano telesno temperaturo (vročino),
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic (zlatenico),
- temno obarvan urin,
- srbenje kože.

Če opazite katerega koli od teh znakov:

→ **nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

### **Otroci**

Tega zdravila ne dajte otrokom, mlajšim od 8 let, ker njegova varnost in učinkovitost v tej starostni skupini nista znani.

### **Druga zdravila in zdravilo Volibris**

**Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če začnete jemati **ciklosporin A** (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah organov ali za zdravljenje luskavice), vam zdravnik lahko prilagodi odmerek zdravila Volibris.

Če jemljete **rifampicin** (antibiotik za zdravljenje resnih okužb), vas bo zdravnik nadziral, ko boste začeli jemati zdravilo Volibris.

Če jemljete druga zdravila za zdravljenje PAH (npr. iloprost, epoprostenol, sildenafil), vas bo vaš zdravnik morda moral nadzirati.

→ **Svojemu zdravniku ali farmacevtu morate povedati**, če jemljete katero od teh zdravil.

### **Nosečnost**

Če zanosite pred, med ali kmalu po koncu zdravljenja, lahko zdravilo Volibris škoduje nerojenemu otroku.

→ **Če obstaja možnost zanositve, morate** med zdravljenjem z zdravilom Volibris **uporabljati zanesljivo obliko kontracepcije**. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.



→ **Ne jemljite zdravila Volibris, če ste noseči ali nameravate zanositi.**

→ **Če med jemanjem zdravila Volibris zanosite ali mislite, da ste zanosili, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.**

**Če ste ženska v rodni dobi, bo zdravnik opravil test za ugotavljanje nosečnosti** pred začetkom zdravljenja z zdravilom Volibris in redno med jemanjem tega zdravila.

### **Dojenje**

Ni znano, če učinkovina zdravila Volibris prehaja v materino mleko.

→ **Med jemanjem zdravila Volibris ne smete dojiti.** O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Plodnost**

Če ste moški in jemljete zdravilo Volibris, vam to zdravilo lahko zmanjša število semenčic. Če imate o tem kakršnokoli vprašanje ali ste zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Volibris lahko povzroči neželene učinke, npr. nizek krvni tlak, omotico, utrujenost (glejte poglavje 4), ki lahko poslabšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Tudi simptomi vaše bolezni lahko poslabšajo vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

→ **Ne upravljajte vozil ali strojev, če se ne počutite dobro.**

### **Zdravilo Volibris vsebuje laktozo**

Tablete Volibris vsebujejo majhno količino sladkorja, imenovanega laktoza. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev:

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo.**

### **Zdravilo Volibris vsebuje iz soje pridobljen lecitin**

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste alergični na sojo (glejte poglavje 2, "Ne jemljite zdravila Volibris").

### **Volibris 5 mg in 10 mg tablete vsebujejo barvilo, imenovano alurno rdeče AC (E129)**

To lahko povzroči alergijske reakcije (glejte poglavje 4).

### **Zdravilo Volibris vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **3. Kako jemati zdravilo Volibris**

**Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### **Odmerek zdravila Volibris**

#### **Odrasli**

Običajni odmerek zdravila Volibris je ena 5 mg tableta enkrat na dan. Zdravnik lahko odmerek poveča do 10 mg enkrat na dan.

Če jemljete ciklosporin A, ne smete vzeti več kot ene 5 mg tablete zdravila Volibris enkrat na dan.

### **Mladostniki in otroci, stari 8 let do manj kot 18 let**

Običajni začetni odmerek zdravila Volibris	
Telesna masa 35 kg ali več	Ena <b>5 mg</b> tableta, enkrat dnevno
Telesna masa najmanj 20 kg in manj kot 35 kg	Ena <b>2,5 mg</b> tableta, enkrat dnevno

Zdravnik se lahko odloči, da bo povečal vaš odmerek. Pomembno je, da se vaš otrok udeležuje rednih zdravniških pregledov, saj je potrebno njihov odmerek prilagajati glede na starost in pridobivanje telesne mase.

Če se jemlje v kombinaciji s ciklosporinom A, je treba odmerek zdravila Volibris pri mladostnikih in otrokih, ki tehtajo manj kot 50 kg, omejiti na 2,5 mg enkrat dnevno, ali na 5 mg enkrat dnevno, če tehtajo 50 kg ali več.

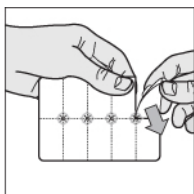
### Kako jemati zdravilo Volibris

Najboljše je, da tableto jemljete vsak dan ob istem času. Tableto pogoltnite celo skupaj s kozarcem vode. Tablete ne smete razpolavljati, drobiti ali žvečiti. Zdravilo Volibris lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

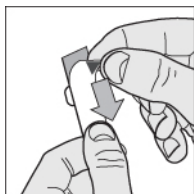
### Kako vzamete tableto iz pretisnega omota (samo za 5 mg in 10 mg tablete)

Tablete so v posebnem pakiranju, ki preprečuje, da bi jih vzeli otroci.

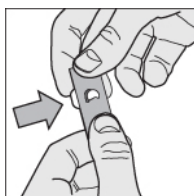
**1. Ločite eno tableto:** odtrgajte vzdolž razdelilnih zarez, da boste en "žep" ločili od traku.



**2. Odlepite zadnjo plast:** začnite na obarvanem vogalu ter jo dvignite in odlepite prek celotnega žepa.



**3. Potisnite tableto ven:** previdno potisnite en konec tablete skozi plast folije.



Zdravilo Volibris 2,5 mg tablete so pakirane v platenke, ne v pretisni omot.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Volibris, kot bi smeli

Če vzamete preveč tablet, obstaja večja verjetnost, da se vam pojavijo neželeni učinki, npr. glavobol, zardevanje, omotica, siljenje na bruhanje (slabost v želodcu) ali nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico.

→ **Posvetujte se s svojim zdravnikom ali s farmacevtom**, če ste vzeli več tablet, kot vam je predpisal zdravnik.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Volibris**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Volibris, vzemite tableto takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času.

**Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Volibris**

Volibris je zdravilo, ki ga boste morali jemati za nadziranje PAH.

→ **Ne prenehajte z jemanjem zdravila Volibris brez nasveta zdravnika.**

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Povejte svojemu zdravniku**, če se vam pojavi kar koli od naslednjega:

#### **Alergijske reakcije**

To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri največ 1 od 10** bolnikov. Opazite lahko:

- izpuščaji ali srbenje in otekanje (ponavadi obraza, ustnic, jezika ali žrela), ki lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem.

#### **Otekanje (edemi), zlasti gležnjev in stopal**

To je zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri več kot 1 od 10** bolnikov.

#### **Srčno popuščanje**

Gre za posledico tega, da srce ne prečrpa dovolj krvi. To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri največ 1 od 10** bolnikov. Simptomi vključujejo:

- kratko sapo,
- skrajno utrujenost,
- otekanje gležnjev in nog.

#### **Zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)**

To je zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri več kot 1 od 10** bolnikov. Včasih je zaradi tega potrebna transfuzija krvi. Simptomi vključujejo:

- utrujenost in šibkost,
- kratko sapo,
- splošno slabo počutje.

#### **Nizek krvni tlak (hipotenzija)**

To je pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi **pri največ 1 od 10** bolnikov. Simptomi vključujejo:

- vrtoglavico.

→ Če se vam (ali vašemu otroku) pojavijo ti učinki ali nastanejo nenadoma po jemanju zdravila Volibris, **to takoj povejte svojemu zdravniku.**

**Pomembno je, da redno opravljate preiskave krvi** za preverjanje, ali se je pojavila anemija in ali vam jetra delujejo normalno. **Preberite tudi informacije v poglavju 2 pod naslovom "Potrebne so redne krvne preiskave" in "Znaki nepravilnega delovanja jeter".**

### **Ostali neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov)

- glavobol,

- omotica,
- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca),
- težko dihanje, ki se poslabša kmalu po začetku uporabe zdravila Volibris,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos, kongestija ali bolečine v obnosnih votlinah (sinusih),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- driska,
- utrujenost.

#### **V kombinaciji s tadalafilom (drugo zdravilo za PAH)**

Poleg zgoraj naštetega:

- zardevanje (pordelost kože),
- bruhanje,
- bolečina ali nelagodje v prsih.

#### **Pogosti pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- zamegljen vid ali druge spremembe vida,
- omedlevica,
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter,
- izcedek iz nosu,
- zaprtost,
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- bolečine ali nelagodje v prsih,
- zardevanje (rdečina kože),
- bruhanje,
- občutek šibkosti,
- krvavitev iz nosu,
- izpuščaj.

#### **V kombinaciji s tadalafilom**

Poleg zgoraj naštetega (razen nenormalnih izvidov preiskave krvi za delovanje jeter):

- zvonjenje v ušesih (*tinitus*).

#### **Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- okvara jeter,
- vnetje jeter, ki ga povzroči lastni obrambni sistem telesa (*avtoimunski hepatitis*).

#### **V kombinaciji s tadalafilom**

- nenadna izguba sluha.

#### **Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Pričakovati je, da so podobni tistim, ki so navedeni zgoraj za odrasle.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Volibris**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake "EXP".

Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Volibris**

Učinkovina je ambrisentan.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg ali 10 mg ambrisentana.

*Za 2,5 mg tablete:*

Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), makrogol in lecitin (soja) (E322).

*Za 5 mg in 10 mg tablete:*

Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), makrogol, lecitin (soja) (E322) in rdeče AC (E129).

### **Izgled zdravila Volibris in vsebina pakiranj**

Volibris 2,5 mg filmsko obložena tableta (tableta) je bela, okrogla s premerom 7 mm, izbočena tableta z oznako "GS" na eni in "K11" na drugi strani.

Volibris 5 mg filmsko obložena tableta (tableta) je svetlorožnata, kvadratna velikosti 6,6 mm, izbočena tableta z oznako 'GS' na eni in 'K2C' na drugi strani.

Volibris 10 mg filmsko obložena tableta (tableta) je temnorožnata, ovalna velikosti 9,8 mm × 4,9 mm, izbočena tableta z oznako 'GS' na eni in 'KE3' na drugi strani.

Zdravilo Volibris je na voljo v obliki 2,5 mg filmsko obloženih tablet v plastenkah. Ena plastenka vsebuje 30 tablet.

Zdravilo Volibris je na voljo v obliki 5 mg in 10 mg filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih za enkratni odmerek v pakiranjih po 10 x 1 ali 30 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irska

### **Proizvajalec**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline  
Μονοπρόσωπη Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.