ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane
Volibris 5 mg tabletki powlekane
Volibris 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera około 92,6 mg laktozy (jednowodnej) i około 0,25 mg lecytyny (sojowej) (E322).

Volibris 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera około 90,3 mg laktozy (jednowodnej), około 0,25 mg lecytyny (sojowej) (E322) i około 0,11 mg barwnika aluminiowego czerwień allura AC (E129).

Volibris 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 10 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera około 85,5 mg laktozy (jednowodnej), około 0,25 mg lecytyny (sojowej) (E322) i około 0,45 mg barwnika aluminiowego czerwień allura AC (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

Białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane o wymiarze 7 mm, z wytłoczonymi znakami „GS” po jednej stronie i „K11” po drugiej stronie.

Volibris 5 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, kwadratowe, wypukłe tabletki powlekane o wymiarze 6,6 mm, z wytłoczonymi znakami „GS” po jednej stronie i „K2C” po drugiej stronie.

Volibris 10 mg tabletki powlekane

Ciemnoróżowe, owalne, wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,8 mm na 4,9 mm, z wytłoczonymi znakami „GS” po jednej stronie i „KE3” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Volibris jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH, *pulmonary arterial hypertension*) u dorosłych pacjentów sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

Produkt leczniczy Volibris jest wskazany w leczeniu PAH u młodzieży i dzieci (w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia) sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym. Wykazano jego skuteczność w IPAH, jak również w PAH o podłożu rodzinnym, PAH związanym ze skorygowaną wadą wrodzoną oraz w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Dorośli
Monoterapia ambrisentanem
Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie, rozpoczynając od dawki 5 mg raz na dobę i w zależności od zaobserwowanej odpowiedzi i tolerancji, dawka ta może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z tadalafilem
W leczeniu skojarzonym z tadalafilem dawkę produktu Volibris należy ustalić na poziomie 10 mg raz na dobę.

W badaniu AMBITION, pacjentom podawano ambrisentan w dawce 5 mg raz na dobę przez pierwszych 8 tygodni, po czym, w zależności od tolerancji, zwiększano dawkę do 10 mg (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z tadalafilem pacjentów początkowo leczono dawką 5 mg ambrisentanu i 20 mg tadalafilu. W zależności od tolerancji, dawka tadalafilu była zwiększana do 40 mg po 4 tygodniach leczenia, a dawka ambrisentanu była zwiększana do 10 mg po 8 tygodniach leczenia. Osiągnięto to u ponad 90% pacjentów. W zależności od tolerancji możliwe było również zmniejszanie dawek.

Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania ambrisentanu nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu PAH.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A
U osób dorosłych, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia
Monoterapia ambrisentanem lub terapia ambrisentanem w skojarzeniu z innymi terapiami PAH
Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie, zgodnie ze schematem dawkowania opisanym poniżej:

Masa ciała (kg)	Początkowa dawka przyjmowana raz na dobę (mg)	Stopniowe zwiększanie dawki przyjmowanej raz na dobę (mg)[a]
≥ 50	5	10
≥ 35 to < 50	5	7,5
≥ 20 to < 35	2,5	5
a = w zależności od zaobserwowanej odpowiedzi klinicznej i tolerancji (patrz punkt 5.1)		

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A
U dzieci i młodzieży, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu u pacjentów ≥ 50 kg należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę, a u pacjentów ≥ 20 kg do < 50 kg należy ograniczyć do 2,5 mg raz na dobę. Należy uważnie monitorować stan pacjenta (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie w stosowaniu ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest ograniczone; w tej podgrupie leczenie należy rozpoczynać ostrożnie i zwrócić szczególną uwagę podczas zwiększania dawki ambrisentanu do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie badano ambrisentanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez). Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. Dlatego nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź z istotnym klinicznie zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych [ponad 3-krotnie przekraczającym górną granicę normy (>3 × GGN); patrz punkty 4.3 i 4.4].

Dzieci i młodzież
Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ambrisentanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 8 lat. Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych (dane z badań przeprowadzonych na młodych zwierzętach, patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Lek Volibris jest przeznaczony do przyjmowania doustnie. Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby tabletka nie była dzielona, kruszona ani żuta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez) (patrz punkt 4.2).

Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)) >3 × GGN (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Idiopatyczne zwłóknienie płuc, z wtórnym nadciśnieniem płucnym lub bez (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ambrisentanu nie badano u wystarczającej ilości pacjentów, aby ustalić stosunek korzyści do ryzyka w klasie czynnościowej I PAH według WHO.

Nie określono skuteczności stosowania ambrisentanu w monoterapii u pacjentów w klasie czynnościowej IV PAH według WHO. Jeżeli stan kliniczny ulegnie pogorszeniu, wówczas należy rozważyć leczenie zalecane w ciężkich stadiach zaawansowania choroby (np. epoprostenol).

Czynność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby bywają związane z PAH. Po zastosowaniu ambrisentanu obserwowano przypadki zbliżone do autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym możliwe zaostrzenie uprzednio występującego autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenie wątroby oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych potencjalnie związane z leczeniem (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia ambrisentanem należy skontrolować aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT) i nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Volibris u pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i (lub) AspAT >3 × GGN (patrz punkt 4.3).

Należy monitorować pacjentów w celu wykluczenia objawów uszkodzenia wątroby i zaleca się comiesięczne monitorowanie aktywności AlAT i AspAT. Jeżeli u pacjentów wystąpi trwałe, niewyjaśnione, klinicznie istotne zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT, bądź jeżeli zwiększeniu aktywności AlAT i (lub) AspAT towarzyszą objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), leczenie ambrisentanem należy przerwać.

U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ambrisentanem, gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy. Zaleca się konsultację hepatologa.

Stężenie hemoglobiny

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu były związane ze stosowaniem leków z grupy antagonistów receptora endoteliny (ERA), w tym ambrisentanu. Większość tego typu przypadków stwierdzano w pierwszych 4 tygodniach leczenia, później stężenie hemoglobiny zazwyczaj ulegało stabilizacji. W długoterminowym badaniu, prowadzonym na zasadzie otwartej próby (będącym rozszerzeniem głównego badania klinicznego fazy 3) średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (w przedziale od 0,9 do 1,2 g/dl) utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano przypadki niedokrwistości wymagające przetoczenia komórek krwi (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia ambrisentanem u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia ambrisentanem, na przykład po 1 miesiącu, 3 miesiącach, a następnie okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną. W razie zaobserwowania klinicznie istotnego obniżenia stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, po wykluczeniu innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Częstość występowania niedokrwistości była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem (częstość zdarzenia niepożądanego 15%), w porównaniu do częstości występowania niedokrwistości w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 7% i 11%).

Zatrzymanie płynów

Po zastosowaniu ERA, w tym również ambrisentanu, obserwowano obrzęki obwodowe. W większości przypadków obrzęki obwodowe występujące w badaniach klinicznych były łagodne do umiarkowanych, chociaż mogą one występować częściej i być bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥65 lat. W krótkoterminowych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, które występowały w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia ambrisentanem, w niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie diuretyków lub hospitalizacja, lub zgłaszano przypadki niewyrównanej niewydolności serca. Jeżeli u pacjentów występuje istniejące uprzednio zatrzymanie płynów, powinno być leczone zgodnie z zasadami leczenia przed rozpoczęciem stosowania ambrisentanu.

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zatrzymania płynów, związanego lub niezwiązanego ze zwiększeniem masy ciała, należy ustalić przyczynę tego objawu, którą może być stosowanie ambrisentanu lub współistniejąca niewydolność serca oraz określić potrzebę zastosowania konkretnego leczenia lub odstawienia ambrisentanu. Częstość występowania obrzęków obwodowych była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem (częstość zdarzenia niepożądanego 45%), w porównaniu do częstości występowania obrzęków obwodowych w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 38% i 28%). Częstość występowania obrzęków obwodowych była największa w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Volibris u kobiet w wieku rozrodczym dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, jaka skuteczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana u pacjentki, należy rozważyć konsultację u ginekologa. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas stosowania ambrisentanu (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Choroba żylno-okluzyjna płuc

Stwierdzono przypadki obrzęku płuc u pacjentów z chorobą żylno-okluzyjną płuc podczas stosowania leków rozszerzających naczynia, takich jak ERA (antagoniści receptora endoteliny). W rezultacie, jeżeli u pacjentów rozwija się ostry obrzęk płuc podczas stosowania ambrisentanu, należy rozważyć możliwość wystąpienia u nich choroby żylno-okluzyjnej płuc.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Volibris 2,5 mg, 5 mg i 10 mg, tabletki powlekane
Laktoza
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Lecytyna (sojowa)
Produkt leczniczy zawiera lecytynę uzyskaną z soi. Nie należy stosować ambrisentanu u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na soję (patrz punkt 4.3).

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Volibris 5 mg i 10 mg, tabletki powlekane
Barwnik aluminiowy czerwień allura AC
Tabletki produktu leczniczego Volibris 5 mg i 10 mg zawierają azowy barwnik aluminiowy czerwień allura AC (E129), który może powodować reakcje uczuleniowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ambrisentan nie hamuje ani nie indukuje enzymów fazy I lub II metabolizujących leki w stężeniach istotnych klinicznie w badaniach nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*, co sugeruje, że jest mało prawdopodobne, aby ambrisentan zmieniał profil produktów leczniczych metabolizowanych w tych mechanizmach.

Możliwość indukowania aktywności CYP3A4 przez ambrisentan była oceniana u zdrowych ochotników, przy czym wyniki sugerują brak działania indukującego ambrisentanu na izoenzym CYP3A4.

Cyklosporyna A

Podczas badań u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i ambrisentanu w stanie stacjonarnym powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan. Może być to związane z hamowaniem przez cyklosporynę A nośników i enzymów metabolizujących, mających wpływ na farmakokinetykę ambrisentanu. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 50 kg należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę; u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥20 do <50 kg dawka powinna być ograniczona do 2,5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycję na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest uzasadnione.

Ryfampicyna

U zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie ryfampicyny (inhibitora OATP, będącego silnym induktorem CYP3A i 2C19 oraz induktorem Pgp i urydyno-difosfo-glukonylotransferaz [UGTs]), wiązało się z przemijającym (około dwukrotnym), zwiększeniem ekspozycji na ambrisentan po podaniu początkowych dawek leku. Tym niemniej, do 8. dnia nie stwierdzono żadnego, istotnego klinicznie wpływu wielokrotnych dawek ryfampicyny na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Inhibitory fosfodiesterazy

Równoczesne podawanie ambrisentanu z inhibitorem fosfodiesterazy, zarówno sildenafilem, jak i tadalafilem (substraty CYP3A4) u zdrowych ochotników nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki ambrisentanu lub inhibitora fosfodiesterazy (patrz punkt 5.2).

Inne metody leczenia PAH

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris, stosowanego u pacjentów jednocześnie z innymi metodami leczenia PAH (np. stosowaniem prostanoidów czy stymulatorów rozpuszczalnej cyklazy guanylowej), nie były przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z PAH (patrz punkt 5.1). Na podstawie dostępnych danych dotyczących przemiany metabolicznej, nie przewiduje się interakcji między ambrisentanem a stymulatorami rozpuszczalnej cyklazy guanylowej lub prostanoidami (patrz punkt 5.2). Niemniej jednak, nie przeprowadzono żadnych badań

dotyczących interakcji z tymi produktami leczniczymi. Dlatego też w przypadku równoczesnego stosowania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu klinicznym, prowadzonym u zdrowych ochotników, ambrisentan (10 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym nie wpływał w istotny sposób na farmakokinetykę pojedynczych dawek etynyloestradiolu i noretindronu wchodzących w skład złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2). Na podstawie wyników tego farmakokinetycznego badania można oczekiwać, że ambrisentan nie będzie istotnie wpływał na estrogenowe lub progestagenowe środki antykoncepcyjne.

Warfaryna

Ambrisentan nie wykazywał wpływu na farmakokinetykę stanu stacjonarnego ani na działanie przeciwzakrzepowe warfaryny w badaniu z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkt 5.2). Warfaryna nie wykazuje także klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu. Ponadto, u pacjentów ambrisentan nie wykazywał ogólnego wpływu na tygodniową dawkę leków przeciwzakrzepowych typu warfaryny, czas protrombinowy (PT) oraz wskaźnik INR.

Ketokonazol

Podawanie ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) w stanie stacjonarnym nie powodowało klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ambrisentan (patrz punkt 5.2).

Wpływ ambrisentanu na nośniki ksenobiotyków

W warunkach *in vitro,* w istotnych klinicznie stężeniach, ambrisentan nie wykazuje hamującego działania na białka transportujące u ludzi, w tym transport zależny od glikoproteiny-P (Pgp), proteiny oporności na nowotwór piersi (BCRP), proteiny oporności wielolekowej 2 (MRP2), pompę eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP), polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3) i zależny od sodu polipeptyd kotransportujący taurocholan (NTCP).

Ambrisentan jest substratem dla reakcji zachodzących z udziałem Pgp.
Badania *in vitro* hepatocytów szczurzych wykazały ponadto, że ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2.

Ambrisentan w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki digoksyny, będącej substratem dla Pgp (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko z udziałem osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u kobiet w wieku rozrodczym dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Podczas leczenia ambrisentanem zaleca się wykonywanie kontrolnego testu ciążowego co miesiąc.

Ciąża

Ambrisentan jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Badania na zwierzętach wykazały, że ambrisentan wykazuje działania teratogenne. Brak doświadczenia u ludzi.

Kobiety otrzymujące ambrisentan należy poinformować o ryzyku uszkodzenia płodu, a w przypadku zajścia w ciążę należy u nich rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ambrisentan przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie badano czy ambrisentan przenika do mleka u zwierząt. Dlatego karmienie piersią jest przeciwwskazane u pacjentek przyjmujących ambrisentan (patrz punkt 4.3).

Rozrodczość mężczyzn

Przewlekłe stosowanie ERA, w tym również ambrisentanu wiązało się z występowaniem zaniku kanalików nasiennych u zwierząt eksperymentalnych (patrz punkt 5.3). Pomimo, że w badaniu ARIES-E nie udowodniono szkodliwego wpływu długotrwałej ekspozycji na ambrisentan na liczbę plemników, wykazano że długotrwałe przyjmowanie ambrisentanu wiązało się ze zmianami markerów spermatogenezy. Obserwowano zmniejszenie stężenia osoczowego inhibiny-B i zwiększenie stężenia FSH w osoczu. Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany, ale nie można wykluczyć pogorszenia spermatogenezy. W badaniach klinicznych długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się ze zmianami stężenia testosteronu w osoczu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ambrisentan ma niewielki do średniego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ambrisentanu (takich jak: niedociśnienie, zawroty głowy, astenia, zmęczenie) oceniając zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających oceny, zdolności motorycznych i poznawczych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni mieć świadomość tego, jaki wpływ może mieć na nich ambrisentan przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu ambrisentanu były obrzęki obwodowe (37%) i ból głowy (28%). Częstsze występowanie tych działań niepożądanych obserwowano po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu. W krótkotrwałych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe były bardziej nasilone u pacjentów powyżej ≥65 lat (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem ambrisentanu obejmują niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu) i hepatotoksyczność.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu (10%) było związane ze stosowaniem antagonistów receptora endoteliny, w tym ambrisentanu. Większość z tych zmian stwierdzano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a następnie poziom hemoglobiny ogólnie stabilizował się (patrz punkt 4.4).

W przypadku ambrisentanu obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2%), uszkodzenie wątroby i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (w tym zaostrzenie choroby podstawowej) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 i <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 i <1/100); rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych). W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria częstości dotyczy wyższej dawki ambrisentanu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (zmniejszone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt)[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczyniowo-ruchowy, wysypka, świąd)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (w tym ból zatok, migrena)[2], zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne[3]
	Niezbyt często	Nagła utrata słuchu[3]
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca
	Często	Niewydolność serca[4]
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)[5]
	Często	Niedociśnienie, omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność[6], przekrwienie błony śluzowej (niedrożność) górnych dróg oddechowych (np. nosa, zatok)[7], zapalenie nosa i gardła [7]
	Często	Krwawienie z nosa, Nieżyt nosa[7], zapalenie zatok[7]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty[5]
	Często	Ból brzucha, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych
	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka[8]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów, bóle/dyskomfort w klatce piersiowej[5], zmęczenie
	Często	Astenia

[1] Patrz punkt *'Opis wybranych działań niepożądanych'*

[2] Częstość występowania bólu głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu

[3] Przypadki zaobserwowano wyłącznie w kontrolowanym za pomocą placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafilem.

[4] W większości odnotowanych przypadków niewydolność serca związana była z zatrzymaniem płynów.

[5] Częstość obserwowana w kontrolowanym za pomocą placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafilem. Podczas monoterapii ambrisentanem częstość występowania była rzadsza.

[6] Przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii obserwowano wkrótce po rozpoczęciu podawania ambrisentanu.

[7] Występowanie przekrwienia błony śluzowej (niedrożności) nosa podczas leczenia ambrisentanem było zależne od dawki.

[8] Wysypka obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą i wysypkę ze świądem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano przypadki niedokrwistości wymagającej podania komórek krwi (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu. W trakcie 12-tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych fazy 3, średnie stężenie hemoglobiny zmniejszało się w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Volibris, co stwierdzano już w tygodniu 4. (zmniejszenie o 0,83 g/dl); wydaje się, że średnia zmiana poziomu wyjściowego ulegała stabilizacji w okresie kolejnych 8 tygodni. Łącznie u 17 pacjentów (6,5%) w grupach leczonych ambrisentanem wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące ≥ 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej, prowadzące do stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu u dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia oceniano w trwającym 24 tygodnie otwartym badaniu klinicznym fazy 2b, w grupie 41 pacjentów, którym podawano raz na dobę ambrisentan 2,5 mg lub 5 mg (grupa pacjentów otrzymujących małą dawkę) lub ambrisentan 2,5 mg lub 5 mg w dawce dobowej stopniowo zwiększanej do 5 mg, 7,5 mg lub 10 mg, zależnie od masy ciała (grupa pacjentów otrzymujących dużą dawkę), w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu PAH. Dalsza ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w ramach długoterminowego przedłużenia badania u 38 spośród 41 pacjentów. Zaobserwowane działania niepożądane, ocenione jako związane ze stosowaniem ambrisentanu, były zgodne z działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u osób dorosłych, w tym z występującymi najczęściej bólem głowy (15%, 6 z 41 pacjentów podczas 24-tygodniowego otwartego badania fazy 2b i 8%, 3 z 38 pacjentów podczas długoterminowego przedłużenia badania klinicznego) i przekrwieniem błony śluzowej (niedrożnością) nosa (7%, 3 z 41 pacjentów podczas 24-tygodniowego otwartego badania fazy 2b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników stosowanie pojedynczych dawek 50 i 100 mg (5 do 10 razy większe niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna) wiązało się z występowaniem: bólu głowy, uderzeń gorąca, zawrotów głowy, nudności i obrzęku błony śluzowej nosa.

Ze względu na mechanizm działania ambrisentanu, jego przedawkowanie może prowadzić do hipotonii (patrz punkt 5.3). W przypadku znacznej hipotonii może być konieczne aktywne wspomaganie układu sercowo-naczyniowego. Nie jest dostępna swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX02

Mechanizm działania

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy pochodnych kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ET_A). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii PAH.

Ambrisentan jest antagonistą ET_A (około 4000-krotnie bardziej selektywnym w stosunku do ET_A niż do ET_B).

Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ET_A, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekaźników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich. Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ET_A w porównaniu z receptorami ET_B umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ET_B wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, kluczowe badania fazy 3 (ARIES-1 i 2). W badaniu ARIES-1 uczestniczyło 201 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 5 mg i 10 mg ambrisentanu z placebo. W badaniu ARIES-2 uczestniczyło 192 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 2,5 mg i 5 mg ambrisentanu z placebo. W obydwu badaniach ambrisentan dołączano do stosowanego przez pacjentów leczenia wspomagającego/podstawowego, które mogło obejmować skojarzenie digoksyny, leków przeciwzakrzepowych, diuretyków, tlenu i leków rozkurczających naczynia (blokerów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy). Do badań tych kwalifikowano pacjentów z idiopatycznym PAH lub z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD). U większości pacjentów występowały objawy odpowiadające klasie czynnościowej II (38,4%) lub klasie III (55,0%) wg WHO. Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą wątroby (marskość lub klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz) oraz pacjenci stosujący inne leczenie PAH (np. prostanoidy) byli wykluczeni z badania. W badaniach tych nie oceniano parametrów hemodynamicznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniach fazy 3 była poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebywanej podczas 6-minutowego marszu (6MWD) po 12 tygodniach w odniesieniu do wyniku wyjściowego. W obu badaniach leczenie każdą z dawek ambrisentanu powodowało istotną poprawę 6MWD.

W badaniach ARIES-1 i 2 poprawa średniego wyniku 6MWD względem placebo w grupie otrzymującej dawkę 5 mg w tygodniu 12. wynosiła odpowiednio 30,6 m (95% CI: od 2,9 do 58,3; p=0,008) oraz 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3; p<0,001). W badaniu ARIES-1 poprawa średniego

wyniku 6MWD względem placebo w grupie otrzymującej dawkę 10 mg w tygodniu 12. wynosiła 51,4 m (95% CI: od 26,6 do 76,2; p<0,001).

Przeprowadzono połączoną analizę (pre-specified) badań III fazy (ARIES-C). W porównaniu do placebo średnia poprawa wyniku 6MWD wynosiła 44,6 m (95% CI: od 24,3 do 64,9; p<0,0001) w grupie dawki 5 mg oraz 52,5 m (95% CI: od 28,8 do 76,2 m; p<0,001) w grupie dawki 10 mg.

W badaniu ARIES-2 (analiza dla wszystkich dawek) leczenie ambrisentanem było związane z istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu PAH w porównaniu z placebo (p<0,001) oraz ze zmniejszeniem ryzyka względnego o 80% (95% CI: 47% do 92%). Kryteria oceny obejmowały: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizację z powodu PAH, zabieg septostomii przedsionkowej, konieczność dołączenia innych leków z powodu PAH i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii. Analizując wpływ wszystkich stosowanych dawek stwierdzono statystycznie istotną (3,41 ± 6,96) poprawę czynnościową względem placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005), ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36. Stosowanie ambrisentanu istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności wg Borga (BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI -1,1 vs placebo; 95% CI: -1,8 do -0,4; p=0,019; dane dla wszystkich dawek).

Dane z obserwacji długoterminowej
Pacjentów uczestniczących w badaniach ARIES-1 i 2 włączano do długoterminowego badania ARIES-E, prowadzonego na zasadzie próby otwartej (n= 383). Całkowita średnia ekspozycja wynosiła około 145 ± 80 tygodni, a maksymalna ekspozycja około 295 tygodni. Głównymi punktami końcowymi tego badania była częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych związanych z długoterminową ekspozycją na ambrisentan u pacjentów, w tym na wyniki testów czynnościowych wątroby. Informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskane po długotrwałej ekspozycji na ambrisentan w tym badaniu były zgodne z tymi, które obserwowano w 12-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo.

Obserwowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów otrzymujących ambrisentan (łącznie dla grupy otrzymującej ambrisentan w różnych dawkach) po 1, 2 i 3 latach wynosiło odpowiednio 93%, 85% i 79%.

W prowadzonym na zasadzie otwartej próby badaniu (AMB222) oceniano wpływ stosowania ambrisentanu na zwiększenie aktywności aminotransferaz u 36 pacjentów, u których uprzednio przerwano leczenie innymi lekami z grupy ERA z powodu nieprawidłowości w aktywnościach tych enzymów. W okresie leczenia ambrisentanem trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiło potwierdzone stężenie AlAT w surowicy >3 × GGN, które wymagałoby trwałego odstawienia leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę ambrisentanu zwiększono z 5 mg do 10 mg.

Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz >3 × GGN we wszystkich badaniach fazy II i III (w tym w otwartych badaniach długoterminowych) wynosiła 17 z 483 pacjentów ze średnim okresem ekspozycji wynoszącym 79,5 tygodni. Odpowiada to częstości 2,3 zdarzeń na 100 lat ekspozycji na ambrisentan na pacjenta. W długoterminowym prowadzonym na zasadzie otwartej próby rozszerzeniu badania ARIES-E, 2-letnie ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz w osoczu >3 × GGN u pacjentów leczonych ambrisentanem wynosiło 3,9%.

Dodatkowe informacje kliniczne
W badaniu fazy 2 (AMB220) u pacjentów z PAH po 12 tygodniach zaobserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych (n= 29). Leczenie ambrisentanem było związane ze wzrostem średniego wskaźnika sercowego, obniżeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniem średniego oporu naczyniowego w tętnicy płucnej.

Podczas leczenia ambrisentanem obserwowano zmniejszenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni, średnie

obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w chwili zakończenia badania, oceniane względem wartości wyjściowych wynosiło odpowiednio 3 mmHg i 4,2 mmHg. W długoterminowym badaniu ARIES-E średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat.

W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu lub sildenafilu, a skojarzenie to było dobrze tolerowane. Liczba pacjentów, którzy otrzymywali równocześnie ambrisentan i sildenafil w badaniach ARIES-E i AMB222, wynosiła odpowiednio 22 (5,7%) i 17 (49%). U pacjentów tych nie występowały żadne dodatkowe problemy dotyczące bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna terapii skojarzonej z tadalafilem
Przeprowadzone zostało wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy z aktywnym komparatorem, podwójnie ślepą próbą i o przebiegu zależnym od zdarzeń (AMB112565/AMBITION), oceniające skuteczność terapii początkowej ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem w porównaniu do monoterapii samym ambrisentanem oraz samym tadalafilem. Badanie to przeprowadzono u 500 pacjentów z nieleczonym wcześniej PAH, z randomizacją odpowiednio 2: 1: 1. Żaden z pacjentów nie otrzymywał samego placebo. Główna analiza dotyczyła grupy poddanej terapii skojarzonej w porównaniu do połączonych grup poddanych monoterapiom. Dokonano również dodatkowych porównań grupy z terapią skojarzoną z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapiom. Zgodnie z kryteriami badania, z badania zostali wyłączeni pacjenci ze znaczną niedokrwistością, zatrzymaniem płynów oraz rzadkimi chorobami siatkówki. Wyłączeni zostali również pacjenci, u których wyjściowa wartość AlAT i AspAT była większa niż dwukrotność górnej granicy normy.

W momencie rozpoczęcia badania, 96% pacjentów stanowiły osoby niepoddane wcześniej jakiejkolwiek terapii właściwej dla PAH, a średni czas od postawienia diagnozy do włączenia pacjenta do badania wynosił 22 dni. Pacjenci początkowo otrzymywali ambrisentan w dawce 5 mg i tadalafil w dawce 20 mg, a następnie zwiększano dawkę do 40 mg tadalafilu w 4. tygodniu oraz do 10 mg ambrisentanu w 8. tygodniu, o ile nie wystąpiły problemy z tolerancją. Okres trwania terapii w ramach badania z podwójnie ślepą próbą wynosił ponad 1,5 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło wystąpienie pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia, zdefiniowanego jako:
- śmierć lub
- hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH,
- progresja choroby,
- niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna.

Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 54 lata (SD 15; przedział 18 – 75 lat). W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu pacjenci byli sklasyfikowani według WHO do klasy czynnościowej II (31%) i III (69%). W grupie poddanej badaniu, PAH najczęściej spowodowane było uwarunkowaniem genetycznym lub miało przyczynę idiopatyczną (56%), rzadziej występowało w związku z zaburzeniami tkanki łącznej (37%), w powiązaniu z lekami lub toksynami (3%), ze skorygowaną wrodzoną prostą wadą serca (2%) oraz z zakażeniem HIV (2%). Średni wynik przeprowadzonego początkowo testu 6-minutowego chodu (6MWD) u pacjentów z II i III klasy czynnościowej WHO wynosił 353 m.

Wyniki w punkcie końcowym
Leczenie w terapii skojarzonej skutkowało 50-procentową redukcją ryzyka (ryzyko względne [en. hazard ratio, HR] 0,502; 95% CI: 0,348 do 0,724; p=0,0002) wystąpienia złożonego punktu końcowego, związanego z niepowodzeniem klinicznym przed końcową wizytą oceniającą, w porównaniu do połączonej grupy poddanej monoterapii (wykres nr 1 i tabela nr 1). Efekt terapeutyczny spowodowany 63-procentową redukcją liczby hospitalizacji po stosowaniu terapii skojarzonej, został osiągnięty wcześnie i utrzymany. Skuteczność terapii skojarzonej w pierwszorzędowym punkcie końcowym była spójna w porównaniu z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapii oraz między poszczególnymi podgrupami różniącymi się wiekiem,

pochodzeniem etnicznym, regionem geograficznym oraz etiologią choroby (IPAH/hPAH i PAH-CTD). Efekt był znaczący zarówno dla pacjentów z II, jak i III klasy czynnościowej WHO.

Wykres nr 1

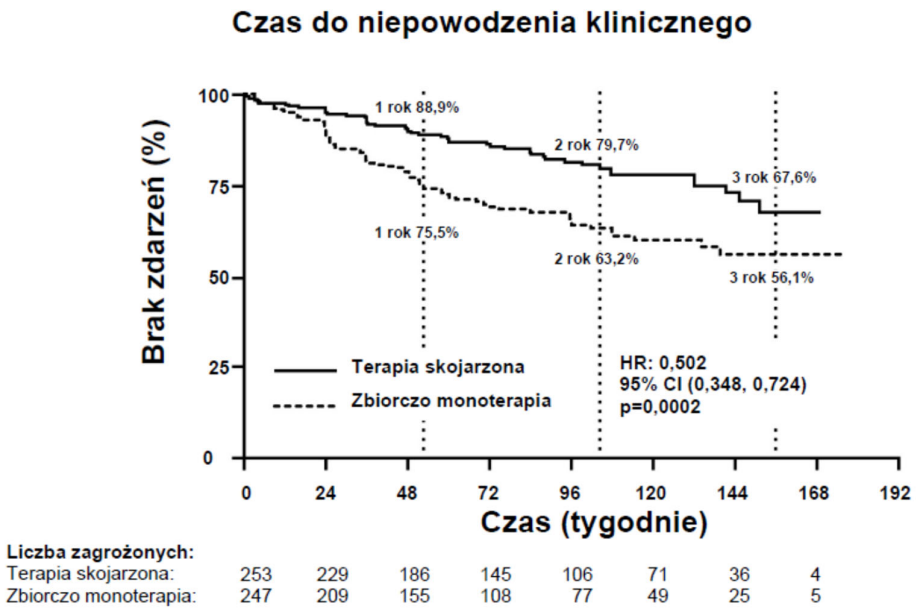


Tabela nr 1

	Ambrisentan + tadalafil (N= 253)	**Monoterapia łącznie (N= 247)**	**Ambrisentan monoterapia (N= 126)**	**Tadalafil monoterapia (N= 121)**
Czas do pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzonego)				
Niepowodzenie kliniczne, liczba (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Wartość p, test log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Składowe pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzone)				
Śmierć (wszystkie przyczyny)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresja choroby	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia PAH (stwierdzonej)				
Pierwsza hospitalizacja, liczba (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Wartość p, test log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Drugorzędowe punkty końcowe
Badano drugorzędowe punkty końcowe:

Tabela nr 2

Drugorzędowe punkty końcowe (zmiana od stanu wyjściowego do 24. tygodnia)	**Ambrisentan + tadalafil**	**Monoterapia łącznie**	Różnica i przedział ufności	Wartość p
NT-proBNP (% redukcji)	-67,2	-50,4	Różnica % -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią kliniczną w 24. tygodniu	39	29	Współczynnik ryzyka 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (metry, mediana zmiany)	49,0	23,8	22,75m; 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopatyczne zwłóknienie płuc
Badanie przeprowadzane u 492 pacjentów (ambrisentan N= 329, placebo N= 163) chorych na idiopatycze zwłóknienie płuc, z których 11% miało również PAH (grupa 3 zgodnie z klasyfikacją WHO) zostało przerwane na wczesnym etapie ze względu na fakt, iż niemożliwe okazało się osiągnięcie pierwotnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (badanie ARTEMIS-IPF). W grupie leczonej ambrisentanem stwierdzono dziewięćdziesiąt przypadków (27%) postępującego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc (z włączeniem hospitalizacji ze względu na problemy z oddychaniem) lub śmierci w porównaniu z 28 takimi przypadkami (17%) w grupie pacjentów, którym podawano placebo. W związku z tym ambrisentan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc z lub bez PAH (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Badanie AMB112529
Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ambrisentanu stosowanego raz na dobę przez 24 tygodnie oceniono w otwartym, niekontrolowanym badaniu klicznicznym u 41 pacjentów z PAH, w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia (mediana: 13 lat). Etiologia PAH była: idiopatyczna (n=26; 63%), przetrwałe wrodzone PAH pomimo korekcji chirurgicznej (n=11; 27%), PAH wtórne do choroby tkanki łącznej (n= 1; 2%) lub występujące rodzinnie (n= 3 7,3%). Spośród 11 pacjentów z wrodzoną wadą serca, 9 miało wady przegrody międzykomorowej, 2 miało wady przegrody międzyprzedsionkowej i 1 przetrwały przewód tętniczy. W momencie rozpoczynania badania pacjenci byli zaklasyfikowani do klasy czynnościowej WHO II (n= 32, 78%) lub III (n= 9; 22%). W momencie włączenia do badania pacjenci przyjmowali produkty lecznicze stosowane w leczeniu PAH (najczęściej monoterapią PDE5i [n= 18; 44%], terapia skojarzona PDE5i i prostanoidami [n= 8; 20%]) lub monoterapia prostanoidami [n= 1; 2%] i kontynuowali tę terapię w czasie trwania badania. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy pod względem otrzymywanej dawki ambrisentanu: grupę otrzymującą raz na dobę ambrisentan 2,5 mg lub 5 mg (mała dawka, n= 21) oraz grupę otrzymującą raz na dobę ambrisentan 2,5 mg lub 5 mg w dawce stopniowo zwiększanej do 5 mg, 7,5 mg lub 10 mg, w zależności od masy ciała (duża dawka, n= 20). Po dwóch tygodniach u łącznie 20 pacjentów z obu grup dostosowano dawkę na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Badanie ukończyło 37 pacjentów, 4 pacjentów wycofało się z badania.

Nie zaobserwowano wpływu dawki na działanie ambrisentanu na główny wynik skuteczności dotyczący wydolności wysiłkowej (6MWD). Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w 6MWD dla pacjentów w grupach otrzymujących małe i duże dawki z pomiarem na początku i po 24 tygodniach leczenia wyniosła odpowiednio: +55,14 m (95% CI: 4,32 do 105,95) u 18 pacjentów i +26,25 m (95 % CI: 4,59 do 57,09) u 18 pacjentów. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w 6MWD dla wszystkich 36 pacjentów (obie dawki zbiorczo) wyniosła +40,69 m (95% CI: 12,08 do 69,31). Wyniki te były spójne z wynikami obserwowanymi u osób dorosłych. W 24. tygodniu 95% i 100% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio małą i dużą dawkę pozostało ustabilizowanych (klasa czynnościowa niezmieniona lub poprawiona). Szacunkowa ocena przeżycia Kaplana-Meiera wolna od zdarzeń dotycząca pogorszenia PAH (zgon [wszystkie przyczyny], przeszczep płuca lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH lub pogorszenia związanego z PAH) w 24. tygodniu wyniosła 86% i 85% w przypadku grupy otrzymującej odpowiednio: małą i dużą dawkę.

Hemodynamikę zmierzono u 5 pacjentów (z grupy otrzymującej małą dawkę). Średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości początkowej wyniosło + 0,94 l/min/m^2, średnie obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wyniosło - 2,2 mmHg, a średnie obniżenie płucnego oporu naczyniowego (ang. pulmonary vascular resistance, PVR) wyniosło - 277 dyn·s/cm^5 (-3,46 mmHg/l/min).

U pacjentów pediatrycznych z PAH, którzy otrzymywali ambrisentan przez 24 tygodnie, obniżenie średniej geometrycznej NT-pro-BNP w stosunku do wartości początkowej wyniosło 31% w grupie otrzymującej małą dawkę (2,5 i 5 mg) i 28% w grupie otrzymującej dużą dawkę (5, 7,5 i 10 mg).

Badanie AMB114588

Dane długoterminowe uzyskano dla 38 spośród 41 pacjentów pediatrycznych z PAH w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia, którzy otrzymywali ambrisentan w ramach 24-tygodniowego randomizowanego badania klinicznego. U większości pacjentów, którzy zostali przeniesieni do przedłużonego badania klinicznego, występowało PAH idiopatyczne lub o podłożu dziedzicznym (68%), zgodnie z badaniem wyjściowym AMB112529. Średni czas ekspozycji (± odchylenie standardowe) na leczenie ambrisentanem wynosił około 4,0 ± 2,5 roku (zakres: od 3 miesięcy do 10 lat). W ramach przedłużonej, otwartej fazy badania, pacjenci mogli otrzymać dodatkową, zgodną z wymaganiami badania terapię PAH oraz dawka ambrisentanu mogła być dostosowywana o 2,5 mg. Ogółem, 66% pacjentów, którzy kontynuowali udział w przedłużonym badaniu klinicznym, otrzymywało tę samą dawkę ambrisentanu, co w badaniu AMB112529.

Kliniczne pogorszenie definiowano jako: zgon (wszystkie przyczyny), skierowanie do przeszczepienia płuca lub septostomii przedsionkowej lub pogorszenie PAH prowadzące do hospitalizacji, zmiany dawki ambrisentanu, dodania lub zmiany dawki dostępnego produktu leczniczego stosowanego w PAH, wzrostu klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO; zmniejszenia o 20% 6MWD lub wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych prawokomorowej niewydolności serca. W tych samych punktach czasowych, łącznie u 71% pacjentów nie wystąpiło pogorszenie PAH, podczas gdy u 11 uczestników badania (29%) we wszystkich 4 badanych grupach, wystąpiło kliniczne pogorszenie PAH w oparciu o co najmniej 1 kryterium, przy czym więcej niż 1 kryterium pogorszenia klinicznego wystąpiło u 5 z 11 uczestników badania (45%). Szacunkowa ocena przeżycia Kaplana-Meiera wyniosła 94,74% i 92,11% odpowiednio po 3 i 4 latach od rozpoczęcia terapii.

Zmiany, które wystąpiły od początku trwania badania AMB112529 do końca trwania przedłużonego badania klinicznego, wykazały średnie zwiększenie 6MWD o 58,4 ± 88 metrów (17% poprawa względem wartości wyjściowej) we wszystkich badanych grupach pod względem otrzymywanej dawki.

Na początku badania AMB114588, wszystkie 4 klasy czynnościowe według klasyfikacji WHO (I, II, III, IV) były reprezentowane przez uczestników badania, z których ponad połowa spełniała wymagania klasy czynnościowej II (n=22; 58%), a pozostali uczestnicy spełniali wymagania klasy czynnościowej I (n=9; 24%), klasy czynnościowej III (n=6; 16%) oraz klasy czynnościowej IV (n=1; 3%). Zmiany, które wystąpiły od początku trwania badania AMB112529 do końca trwania

przedłużonego badania klinicznego (N=29) wykazały wzrost (45%) lub brak zmian (55%) i brak pogorszenia w klasie czynnościowej wg WHO, jak również średnie zwiększenie 6MWD odpowiednio o 17%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ambrisentan jest szybko wchłaniany u ludzi. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ambrisentanu w osoczu (C_{max}) występuje zazwyczaj około 1,5 godziny po podaniu leku, zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku. C_{max} i pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) wzrastają w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Stan stacjonarny zazwyczaj uzyskuje się po 4 dniach powtarzanego podawania.

Badanie wpływu pokarmu po podaniu ambrisentanu zdrowym ochotnikom na czczo lub po posiłku wysokotłuszczowym wykazało, że C_{max} ulega obniżeniu o 12%, natomiast AUC nie ulega zmianie. Takie zmniejszenie maksymalnego stężenia nie jest istotne kliniczne, w związku z tym ambrisentan można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Ambrisentan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. W warunkach *in vitro* stopień wiązania ambrisentanu z białkami osocza wynosi średnio 98,8% i jest niezależny od stężenia w zakresie od 0,2 do 20 mikrogramów/ml. Ambrisentan wiąże się głównie z albuminami (96,5%), a w mniejszym stopniu także z glikoproteiną kwaśną alfa$_1$.

Dystrybucja ambrisentanu w erytrocytach jest mała, ze średnim wskaźnikiem krew:osocze wynoszącym odpowiednio 0,57 u mężczyzn i 0,61 u kobiet.

Metabolizm

Ambrisentan jest niesulfonamidowym (należącym do pochodnych kwasu propionowego) antagonistą receptora endoteliny (ERA).

Ambrisentan jest glukuronidowany przez kilka izoenzymów UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S), tworząc glukuronid ambrisentanu (13%). Ambrisentan jest także metabolizowany przez utlenianie, głównie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP3A5 i CYP2C19, tworząc 4-hydroksymetyloambrisentan (21%), który jest następnie glukuronidowany do glukuronidu 4-hydroksymetyloambrisentanu (5%). Powinowactwo wiązania 4-hydroksymetyloambrisentanu z ludzkim receptorem endoteliny jest 65 razy mniejsze niż w przypadku ambrisentanu. Dlatego w stężeniach występujących w osoczu (około 4% w stosunku do macierzystego ambrisentanu), 4-hydroksymetyloambrisentan nie wydaje się mieć udziału w aktywności farmakologicznej ambrisentanu.

Z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan w stężeniu 300 µM powodował, w stopniu mniejszym niż 50%, zahamowanie UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) i enzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). W warunkach *in vitro* ambrisentan nie wykazuje hamującego działania, w stężeniach istotnych klinicznie, na białka transportujące u ludzi, w tym transport zależny od glikoproteiny-P (Pgp), BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 i NTCP. Ponadto ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2 w hepatocytach szczurzych.
Uwzględniając wszystkie dane, z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan, w klinicznie istotnych stężeniach (C_{max} w surowicy do 3,2 µM) nie powinien mieć wpływu na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymy cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 lub transport za pośrednictwem BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 lub NTCP.

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę i farmakodynamikę pojedynczej dawki warfaryny (25 mg), mierzony na podstawie czasu protrombinowego (PT) i wskaźnika INR, oceniano u 20 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wykazywał żadnego istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny. Podobnie też, równoczesne podawanie warfaryny nie miało wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ 7-dniowego podawania sildenafilu (w dawce 20 mg trzy razy na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oraz wpływ 7-dniowego podawania ambrisentanu (w dawce 10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki sildenafilu oceniano u 19 zdrowych ochotników. Z wyjątkiem 13-procentowego wzrostu C_{max} sildenafilu po równoczesnym podawaniu z ambrisentanem, nie zaobserwowano innych zmian parametrów farmakokinetycznych sildenafilu, N-desmetylosildenafilu ani ambrisentanu. Uważa się, że ten niewielki wzrost C_{max} sildenafilu nie jest istotny klinicznie (patrz punkt 4.5).

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki tadalafilu oraz wpływ tadalafilu w stanie stacjonarnym (40 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oceniano u 23 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wywierał jakiegokolwiek klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tadalafilu. Jednocześnie stosowany tadalafil nie wpływał również na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ powtarzanych dawek ketokonazolu (w dawce 400 mg raz na dobę) na farmakokinetykę dawki pojedynczej 10 mg ambrisentanu oceniano u 16 zdrowych ochotników. Ekspozycja na ambrisentan, oceniana na podstawie $AUC_{(0\text{-}inf)}$ i C_{max}, była większa o odpowiednio 35% i 20%. Nie wydaje się, aby taka zmiana ekspozycji miała jakiekolwiek znaczenie kliniczne, w związku z czym ambrisentan można podawać równocześnie z ketokonazolem.

U zdrowych ochotników badano wpływ powtarzanych dawek cyklosporyny A (100 – 150 mg dwa razy na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu (w dawce 5 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym oraz wpływ powtarzanych dawek ambrisentanu (5 mg raz na dobę) na farmakokinetykę cyklosporyny A (100 – 150 mg dwa razy na dobę) w stanie stacjonarnym. Po podaniu wielokrotnych dawek cyklosporyny A, wartości C_{max} i $AUC(0\text{-}\tau)$ dla ambrisentanu zwiększyły się (odpowiednio o 48% i 121%). W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 50 kg dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 20 do < 50 kg dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 2,5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Jednakże, wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycję na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest wymagane.

W grupie zdrowych ochotników badano wpływ natychmiastowego stosowania powtarzanych dawek ryfampicyny (600 mg raz na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu w stanie stacjonarnym (podawanego 10 mg raz na dobę). Po podaniu początkowych dawek ryfampicyny stwierdzono przemijające zwiększenie stężenia ambrisentanu ($AUC(0\text{-}\tau)$) (121% i 116% odpowiednio po pierwszej i drugiej dawce ryfampicyny), prawdopodobnie z powodu hamowania OATP przez ryfampicynę. Tym niemniej, do 8. dnia nie stwierdzono żadnego, istotnego klinicznie wpływu wielokrotnych dawek ryfampicyny na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wpływ powtarzanych dawek ambrisentanu (10 mg) na farmakokinetykę dawki pojedynczej digoksyny oceniano u 15 zdrowych ochotników. Powtarzane dawki ambrisentanu powodowały niewielkie zwiększenie stężeń digoksyny w osoczu ($AUC_{0\text{-}last}$) i zwiększenia stężenia maksymalnego C_{max} digoksyny o 29%. Zwiększenie ekspozycji na digoksynę podczas stosowania powtarzanych dawek ambrisentanu nie zostało uznane za klinicznie istotne i nie wymaga dostosowywania dawek digoksyny (patrz punkt 4.5).

Wpływ 12-dniowego podawania ambrisentanu (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego etynyloestradiol (35 µg) i noretindron

(1 mg) był przedmiotem badania prowadzonego u zdrowych ochotniczek. Wartości C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ były nieco zmniejszone dla etynyloestradiolu (odpowiednio o 8% i 4%) oraz nieco zwiększone dla noretindronu (odpowiednio o 13% i 14%). Opisane zmiany w warunkach ekspozycji na etynyloestradiol i noretindron były niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby miały znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Ambrisentan i jego metabolity są wydalane głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalane z moczem po podaniu doustnym, przy czym 3,3% stanowi niezmieniony ambrisentan. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi od 13,6 do 16,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Dorośli (płeć, wiek)
Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z PAH wykazano, że farmakokinetyka ambrisentanu nie jest w istotny sposób uzależniona od płci lub wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania ambrisentanu u dzieci i młodzieży. Farmakokinetykę oceniano u pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia w jednym badaniu klinicznym (AMB112529).

Farmakokinetyka ambrisentanu po podaniu doustnym pacjentom z PAH w wieku od 8 lat do ukończenia 18. roku życia była zasadniczo zgodna z farmakokinetyką u dorosłych, po uwzględnieniu masy ciała. Oparte na modelu ekspozycje u dzieci i młodzieży w stanie stacjonarnym (AUCss) dla małych dawek i dużych dawek, dla wszystkich przedziałów wagowych pacjentów mieściły się między 5. i 95. percentylem historycznej ekspozycji u dorosłych, odpowiednio przy małej dawce (5 mg) i dużej dawce (10 mg).

Zaburzenia czynności nerek
Przemiana ambrisentanu nie jest w istotny sposób uzależniona od metabolizmu nerkowego lub klirensu (wydalania) nerkowego. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że klirens kreatyniny stanowi zmienną, jaka ma statystycznie istotny wpływ na klirens ambrisentanu po podaniu doustnym. Skala spadku klirensu po podaniu doustnym jest niewielka (20 – 40%) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w związku z tym jest mało prawdopodobne, aby miała ona jakiekolwiek znaczenie kliniczne. Jednakże, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że klirens po podaniu doustnym zmniejsza się wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Jednakże wpływ stężenia bilirubiny jest umiarkowany (w porównaniu z typowym pacjentem ze stężeniem bilirubiny 0,6 mg/dl, u pacjenta z podwyższonym stężeniem bilirubiny wynoszącym 4,5 mg/dl klirens ambrisentanu po podaniu doustnym byłby niższy o około 30%). Nie badano farmakokinetyki ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez). Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bądź istotnym klinicznie podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (ponad 3-krotnie przekraczającym górną granicę normy (> 3 x GGN), (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na działanie typowe dla tej klasy leków, duża, pojedyncza dawka ambrisentanu (np. w przypadku przedawkowania) może obniżać ciśnienie tętnicze powodując niedociśnienie i objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych.

Ambrisentan nie jest inhibitorem transportu kwasów żółciowych i nie wykazano, aby powodował jawną hepatotoksyczność.

Po długotrwałym podawaniu ambrisentanu gryzoniom w dawkach mniejszych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, obserwowano stan zapalny i zmiany nabłonka jamy nosowej. U psów, po przewlekłym stosowaniu dużych dawek ambrisentanu i ekspozycji przekraczającej 20 razy ekspozycję u ludzi obserwowano niewielkie reakcje zapalne.

Zaobserwowano przerost małżowin kości sitowej w jamie nosowej szczurów podczas ekspozycji na ambrisentan prowadzącej do trzykrotnego przekraczenia AUC w porównaniu do zastosowań klinicznych. Przerostu kości nosa nie obserwowano podczas badań u myszy i u psów. Na podstawie doświadczeń z innymi cząsteczkami przyjęto, że przerost małżowin nosowych u szczurów był powodem zmian zapalnych w tym obszarze.

Ambrisentan w wysokich stężeniach wykazywał działania klastogenne na komórki ssaków *in vitro*. Ambrisentan nie wykazywał działań mutagennych i genotoksycznych u bakterii, jak również nie powodował takich działań podczas dwóch badań *in vivo* prowadzonych na gryzoniach.

W 2-letnich badaniach u szczurów i myszy, w których lek był podawany doustnie, nie stwierdzono właściwości rakotwórczych. Występowało niewielkie zwiększenie częstości występowania gruczolakowłókniaków sutka - łagodnych guzów - jedynie u samców szczurów, które otrzymywały największą dawkę. Ekspozycja systemowa na ambrisentan u samców szczurów po tej dawce (w oparciu o AUC w stanie stacjonarnym) była 6-krotnie większa niż występująca po dawce klinicznej 10 mg/dzień.

W badaniach toksyczności i płodności, po zastosowaniu doustnych dawek wielokrotnych, u samców szczurów i myszy obserwowano zanik kanalików nasiennych, czasem związany z brakiem wydzielania nasienia bez marginesu bezpieczeństwa. Zmiany w kanalikach nasiennych nie zawsze całkowicie ustępowały w okresie po odstawieniu leczenia. Nie stwierdzono jednak zmian w jądrach w badaniach prowadzonych na psach trwających do 39 tygodni i związanych z zastosowaniem dawek 35 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi (na podstawie AUC). U samców szczurów ambrisentan nie miał wpływu na ruchliwość plemników, niezależnie od badanej dawki (do 300 mg/kg/dobę). Po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę występowało niewielkie (<10%) zmniejszenie odsetka morfologicznie prawidłowych plemników po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę, jednak nie występowało ono po podaniu dawki 100 mg/kg/dobę (odpowiednik ponad 9-krotnie większej ekspozycji na lek niż po podaniu dawki 10 mg/dobę w warunkach klinicznych). Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany.

Wykazano, że ambrisentan wywiera działanie teratogenne u myszy i królików. Po zastosowaniu każdej stosowanej dawki obserwowano nieprawidłowości żuchwy, języka i (lub) podniebienia. Ponadto, w badaniu prowadzonym na szczurach obserwowano zwiększenie częstości występowania wady przegrody międzykomorowej, wady pnia naczyniowego, nieprawidłowości tarczycy i grasicy, kostnienia trzonu kości klinowej oraz występowanie tętnicy pępkowej po lewej stronie pęcherza moczowego zamiast po prawej. Teratogenność jest podejrzewanym skutkiem działania klasy leków ERA.

Podawanie ambrisentanu u samic szczurów począwszy od okresu późnej ciąży oraz w okresie laktacji powodowało niepożądane zachowania matki, zmniejszone przeżycie noworodków i upośledzenie zdolności rozrodczej potomstwa (stwierdzano zmniejszenie jąder podczas badań sekcyjnych) po ekspozycji na lek powodującej trzykrotne przekroczenie AUC uzyskiwanego podczas stosowania maksymalnych dawek u ludzi.

U młodych szczurów, którym podawano ambrisentan drogą pokarmową raz na dobę od 7. do 26., 36. lub 62. dnia po urodzeniu (co odpowiada w przybliżeniu ludziom w wieku od noworodka do starszej młodzieży), stwierdzono zmniejszenie masy mózgu (-3% do -8% w porównaniu do grup kontrolnych) bez zmian morfologicznych lub neurobehawioralnych po wystąpieniu szmerów oddechowych, bezdechu i niedotlenienia. Efekty te występowały przy wartości AUC wynoszącej od 1,8 do 7-krotności ekspozycji u pacjentów pediatrycznych po dawce 10 mg. W innym badaniu, w którym terapii poddawano 5-tygodniowe szczury (odpowiadające wiekowi około 8 lat u ludzi), zmniejszenie masy mózgu obserwowano tylko po bardzo dużych dawkach i wyłącznie u samców. Dostępne dane niekliniczne nie pozwalają na zrozumienie znaczenia klinicznego tej obserwacji dla dzieci w wieku poniżej 8 lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Otoczka

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Talk
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol
Lecytyna (sojowa) (E322)

Volibris 5 i 10 mg tabletki powlekane
Alkohol poliwinylowy
Talk
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol
Lecytyna (sojowa) (E322)
Barwnik aluminiowy czerwień allura AC (E129)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

2 lata

Volibris 5 i 10 mg tabletki powlekane

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

Nieprzezroczyste, białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. high density polyethylene, HDPE) zamknięte polipropylenowymi zakrętkami zabezpieczającymi przed dostępem dzieci, z polietylenową wyściółką zgrzewaną indukcyjnie.
Butelki zawierają 30 tabletek powlekanych.

Volibris 5 i 10 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PCV/PCVD/aluminium.
Wielkości opakowań: blistry po 10 x 1 lub 30 x 1 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane
EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg tabletki powlekane
EU/1/08/451/001
EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg tabletki powlekane
EU/1/08/451/003
EU/1/08/451/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 styczeń 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed użyciem produktu Volibris w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi krajowymi władzami treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Volibris jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy mogą stosować produkt Volibris, otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Informacyjną kartę pacjenta

Informacyjna karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Volibris ma działanie teratogenne u zwierząt;
- Kobiety w ciąży nie mogą przyjmować leku Volibris;
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji;
- Należy co miesiąc powtarzać testy ciążowe;
- Należy regularnie monitorować czynność wątroby, ponieważ lek Volibris może powodować uszkodzenie wątroby.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, lecytynę (sojową) (E322). Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

volibris 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, lecytynę (sojową) (E322). Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, lecytynę (sojową) (E322) i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129). Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

10 x 1 tabletek powlekanych

30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/001 10 tabletek powlekanych

EU/1/08/451/002 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

volibris 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 5 mg tabletki

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK TS Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 10 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, lecytynę (sojową) (E322) i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129). Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

10 x 1 tabletek powlekanych

30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/003 10 tabletek powlekanych
EU/1/08/451/004 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

volibris 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 10 mg tabletki

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
GSK TS Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Volibris 2,5 mg tabletki powlekane
Volibris 5 mg tabletki powlekane
Volibris 10 mg tabletki powlekane
ambrisentan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Volibris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Volibris
3. Jak przyjmować lek Volibris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Volibris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Volibris i w jakim celu się go stosuje

Volibris zawiera substancję czynną ambrisentan. Należy do grupy leków przeciwnadciśnieniowych (stosowanych do leczenia wysokiego ciśnienia krwi).
Jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. PAH) u osób dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 8 lat i starszych. PAH oznacza podwyższone ciśnienie tętnicze w naczyniach krwionośnych (tętnicach płucnych), które przenoszą krew z serca do płuc. U osób z PAH tętnice te ulegają zwężeniu, w związku z czym serce musi ciężej pracować, aby pompować przez nie krew. Powoduje to u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz duszność.

Volibris poszerza tętnice płucne, ułatwiając sercu pompowanie przez nie krwi. Powoduje to obniżenie ciśnienia tętniczego oraz złagodzenie objawów.

Volibris może być również stosowany razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu PAH.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Volibris

Kiedy nie stosować leku Volibris:
- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** na ambrisentan, soję lub jakikolwiek inny składnik leku (wymieniony w punkcie 6).
- **jeśli pacjentka jest w ciąży,** jeżeli **zamierza zajść w ciążę** lub **może zajść w ciążę**, gdyż nie stosuje skutecznej metody kontroli urodzeń (zapobiegania ciąży). Należy zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie „Ciąża”.
- jeżeli pacjentka **karmi piersią**. Należy zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie "Karmienie piersią".
- w przypadku **choroby wątroby**. W takim przypadku należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, który podejmie decyzję, czy ten lek jest odpowiedni dla pacjenta.
- jeżeli u pacjenta występują **uszkodzenia (zwłóknienie) płuc** o nieznanej przyczynie (*idiopatyczne zwłóknienie płuc*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności:
Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy zwrócić się do lekarza:
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość (obniżona liczba krwinek czerwonych)
- jeśli u pacjenta występują obrzęki dłoni, kostek nóg lub stóp spowodowane zatrzymaniem płynów (obrzęki obwodowe)
- jeśli u pacjenta występuje choroba płuc powodująca zablokowanie naczyń w płucach *(choroba żylno-okluzyjna płuc)*.

→ **Lekarz podejmie decyzję**, czy Volibris jest odpowiedni dla pacjenta.

Niezbędne regularne badania krwi
Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Volibris, a także w regularnych odstępach czasu podczas jego stosowania, lekarz będzie zlecać badania krwi w celu sprawdzenia, czy:
- u pacjenta występuje niedokrwistość
- czynność wątroby jest prawidłowa.

→ Ważne jest, aby regularnie wykonywać wyżej wspomniane badania krwi podczas przyjmowania leku Volibris.

Następujące objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby:

- utrata apetytu
- mdłości (*nudności*)
- wymioty
- podwyższona temperatura ciała (*gorączka*)
- bóle żołądka (*brzucha*)
- zażółcenie skóry lub białek oczu (*żółtaczka*)
- ciemne zabarwienie moczu
- świąd skóry.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów:

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Dzieci
Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 8 lat, ponieważ nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Volibris
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeżeli pacjent rozpoczął przyjmowanie **cyklosporyny A** (leku stosowanego po przeszczepieniu lub w leczeniu łuszczycy), lekarz może potrzebować dostosować dawkę leku Volibris.

Jeżeli pacjent przyjmuje **ryfampicynę** (antybiotyk stosowany w ciężkich zakażeniach), lekarz będzie monitorował pacjenta po pierwszym zastosowaniu leku Volibris.

Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w leczeniu PAH (np.iloprost, epoprostenol, sildenafil), możliwe że lekarz będzie potrzebował monitorować pacjenta.

→ Należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku przyjmowania tych leków.

Ciąża
Volibris może uszkodzić nienarodzone dziecko w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub wkrótce po zakończeniu leczenia.

→ W przypadku, gdy możliwe jest zajście w ciążę, należy stosować skuteczne metody kontroli urodzeń (zapobiegania ciąży) podczas przyjmowania leku Volibris. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

→ Nie należy przyjmować leku Volibris, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.

→ W przypadku zajścia w ciążę lub podejrzewania zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Volibris, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, lekarz prowadzący poprosi o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem stosowania leku Volibris i zaleci regularne jego wykonywanie podczas stosowania leku.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania substancji czynnej zawartej w leku Volibris do mleka kobiecego.

→ Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Volibris. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Wpływ na płodność
U mężczyzn przyjmujących lek Volibris możliwe jest, że Volibris spowoduje zmniejszenie ilości plemników. Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym w przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Volibris może powodować działania niepożądane, takie jak: niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy, zmęczenie (patrz punkt 4), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Objawy występującej u pacjenta choroby mogą także wpływać negatywnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

→ Jeżeli pacjent źle się czuje, nie powinien prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Volibris zawiera laktozę
Tabletki leku Volibris zawierają niewielkie ilości cukru o nazwie laktoza. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów:

→ Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Volibris zawiera lecytynę uzyskaną z soi
W przypadku uczulenia na soję, nie należy stosować tego leku (patrz punkt 2 "Kiedy nie stosować leku Volibris").

Tabletki leku Volibris 5 mg i 10 mg zawierają barwnik aluminiowy czerwień allura AC (E129)
Może on powodować reakcje uczuleniowe (patrz punkt 4).

Volibris zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Volibris

Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty w przypadku wątpliwości.

Ile leku Volibris przyjmować

Dorośli
Zazwyczaj stosowaną dawką leku Volibris jest jedna tabletka 5 mg, raz na dobę. Lekarz prowadzący może zwiększyć dawkę do 10 mg, raz na dobę.

W przypadku przyjmowania cyklosporyny A nie należy przyjmować więcej niż jedną tabletkę leku Volibris 5 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież w wieku od 8 lat do poniżej 18 lat

Zwykle stosowana dawka początkowa leku Volibris	
Masa ciała 35 kg lub więcej	1 tabletka **5 mg**, raz na dobę
Masa ciała co najmniej 20 kg i mniej niż 35 kg	1 tabletka **2,5 mg**, raz na dobę

Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki. Jest ważne, aby dzieci uczęszczały na regularne wizyty u lekarza, ponieważ ich dawka leku musi być dostosowywana w miarę dojrzewania lub przybierania na wadze.

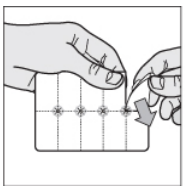
W przypadku stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną A, dawka leku Volibris zostanie ograniczona do 2,5 mg raz na dobę u młodzieży i dzieci o masie ciała poniżej 50 kg lub 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała 50 kg lub więcej.

Jak przyjmować Volibris
Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody, bez dzielenia, kruszenia lub rozgryzania tabletki. Volibris można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

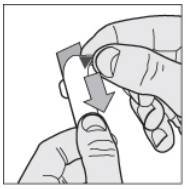
Wyjęcie tabletki z blistra (dotyczy wyłącznie tabletek 5 mg i 10 mg)

Tabletki umieszczone są w specjalnym opakowaniu, aby zapobiec wyjęciu ich przez dzieci.

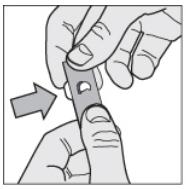
1. **Oddzielenie jednej tabletki:** oderwać wzdłuż linii perforowanej, aby oddzielić jedną kieszonkę od blistra.



2. **Oderwanie zewnętrznej warstwy:** rozpoczynając od kolorowego rogu, odciągnąć i oderwać zewnętrzną część kieszonki.



3. **Wysunięcie tabletki:** delikatnie wysunąć jeden koniec tabletki, naciskając na foliową warstwę.



Volibris tabletki 2,5 mg są dostępne w butelce, a nie w blistrach.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Volibris
W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie objawów niepożądanych, takich jak: ból głowy, zaczerwienienie, zawroty głowy, nudności lub niskie ciśnienie krwi, które może powodować zawroty głowy:

→ Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty w przypadku przyjęcia większej ilości tabletek niż zalecane.

Pominięcie przyjęcia leku Volibris
W przypadku pominięcia dawki leku Volibris należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie kontynuować leczenie jak poprzednio.

Nie należy przyjmować podwójnej dawki dla uzupełnienia pominiętej dawki.

Zaprzestanie przyjmowania leku Volibris
Lek Volibris należy stosować regularnie, gdyż pomaga on kontrolować występujące u pacjenta nadciśnienie płucne.

→Nie należy odstawiać leku Volibris bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

Reakcje alergiczne
Ten objaw jest częsty, może wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Może wystąpić:
- wysypka lub świąd i obrzęk (zwykle na twarzy, ustach, języku lub w gardle), który może powodować trudności z oddychaniem i przełykaniem.

Obrzęk, w szczególności kostek nóg i stóp
To bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów.

Niewydolność serca
Ten objaw wynika z tego, że serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi. To częste działanie niepożądane, które może wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Objawy obejmują:
- skrócenie oddechu
- silne zmęczenie
- obrzęki kostek nóg i stóp.

Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (*anemia*)

Jest to bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Czasem powoduje konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi. Objawy obejmują:
- zmęczenie i osłabienie
- skrócenie oddechu
- ogólne złe samopoczucie.

Niskie ciśnienie krwi (*hypotensja*)
Jest to częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u **1 na 10** pacjentów. Objawy obejmują:
- zawroty głowy.

→Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia u pacjenta tych objawów lub ich nagłego wystąpienia po przyjęciu leku Volibris.

Ważne jest, aby regularnie wykonywać badania krwi w celu wykrycia ewentualnej niedokrwistości lub zaburzeń czynności wątroby. **Należy również zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie 2** „Niezbędne regularne badania krwi" oraz „Następujące objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby".

Inne działania niepożądane

Bardzo częste (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** pacjentów)
- ból głowy
- zawroty głowy
- kołatanie serca (przyspieszone lub nieregularne bicie serca)
- zaostrzenie duszności wkrótce po rozpoczęciu leczenia lekiem Volibris
- katar lub uczucie zatkania nosa, przekrwienie lub bóle zatok
- nudności
- biegunka
- zmęczenie.

W terapii skojarzonej z tadalafilem (inny lek stosowany w leczeniu PAH)
Dodatkowo oprócz wyżej wymienionych:
- zaczerwienienie skóry (rumienienie się)
- wymioty
- bóle/dyskomfort w klatce piersiowej.

Częste (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 10** pacjentów)
- nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia
- omdlenia
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- katar
- zaparcie
- bóle żołądka (*brzucha*)
- bóle/dyskomfort w klatce piersiowej
- zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)
- wymioty
- osłabienie
- krwawienie z nosa
- wysypka.

W terapii skojarzonej z tadalafilem
Dodatkowo oprócz wyżej wymienionych (poza nietypowymi wynikami badań krwi służących do badania czynności wątroby):
- uczucie dzwonienia w uszach (*szumy uszne*).

Niezbyt częste (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 100** pacjentów)
- uszkodzenie wątroby
- zapalenie wątroby powodowane przez własny system obronny organizmu *(autoimmunologiczne zapalenie wątroby).*

W terapii skojarzonej z tadalafilem
- nagła utrata słuchu.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży
Oczekuje się, że są one podobne do tych wymienionych powyżej dla dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku.

5. Jak przechowywać lek Volibris

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „EXP".

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Volibris

Substancją czynną leku jest ambrisentan.
Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg ambrisentanu.

Dla tabletek 2,5 mg:
Ponadto lek zawiera: laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, sól sodową kroskarmelozy, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, talk, dwutlenek tytanu (E171), makrogol i lecytynę (sojową) (E322).

Dla tabletek 5 mg i 10 mg:
Ponadto lek zawiera: laktozę jednowodną, celulozę mikrokrystaliczną, sól sodową kroskarmelozy, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, talk, dwutlenek tytanu (E171), makrogol, lecytynę (sojową) (E322) i barwnik aluminiowy czerwień allura AC (E129).

Jak wygląda Volibris i co zawiera opakowanie

Tabletka powlekana (tabletka) 2,5 mg leku Volibris jest białą, okrągłą, wypukłą tabletką o wymiarze 7 mm, z wytłoczonymi znakami „GS" po jednej stronie i „K11" po drugiej stronie.

Tabletka powlekana (tabletka) 5 mg leku Volibris jest jasnoróżową, kwadratową, wypukłą tabletką o wymiarze 6,6 mm, z wytłoczonymi znakami „GS" po jednej stronie i „K2C" po drugiej stronie.

Tabletka powlekana (tabletka) 10 mg leku Volibris jest ciemnoróżową, owalną, wypukłą tabletką o wymiarach 9,8 mm x 4,9 mm, z wytłoczonymi znakami „GS" po jednej stronie i „KE3" po drugiej stronie.

Volibris jest dostarczany w postaci tabletek powlekanych 2,5 mg w butelkach. Każda butelka zawiera 30 tabletek.

Volibris jest dostarczany w postaci tabletek powlekanych 5 mg i 10 mg w opakowaniach zawierających blistry po 10 x 1 lub 30 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia
D24 YK11

Wytwórca
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
GlaxoSmithKline Trading Services 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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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 Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

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 Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.