

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletka zawiera laktozę jednowodną (około 95 mg), lecytynę (sojową) (E322) (około 0,25 mg) i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129) (około 0,11 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoróżowe, kwadratowe, wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonymi literami „GS” po jednej stronie i „K2C” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Volibris jest wskazany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. PAH), sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1). Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Pewną zwiększoną skuteczność produktu leczniczego Volibris stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obręzków obwodowych. U pacjentów z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania produktu leczniczego Volibris w dawce 10 mg. Należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana u pacjenta przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Volibris u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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 produktu leczniczego Volibris 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 produktu leczniczego Volibris do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (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)) $>3 \times GGN$ (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie określono skuteczności stosowania produktu leczniczego Volibris 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 leku Volibris 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 punkt 5.1). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Volibris 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 $>3 \times$ 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 produktem leczniczym Volibris należy przerwać.

U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Volibris, 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 ERA, w tym produktu leczniczego Volibris (patrz punkt 4.8). Większość tego typu przypadków stwierdzano w pierwszych 4 tygodniach leczenia, później stężenie hemoglobiny zazwyczaj ulegało stabilizacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Volibris u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia produktem leczniczym Volibris, 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.

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 obserwowano je częściej i były bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. 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.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie należy 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 wykonowanie testów ciążowych podczas stosowania produktu leczniczego Volibris (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Choroba żylna-okluzyjna płuc

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

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

Substancje pomocnicze

Tabletki Volibris zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Tabletki produktu leczniczego Volibris zawierają 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.

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

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

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.

Podczas badań u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i ambrisentanu w stanie stacjonarnym powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan. Może się to wiązać 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 należy ograniczyć do 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 wymagane.

U zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie ryfampicyny (inhibitora OATP, będącego silnym induktorem CYP3A i 2C19 oraz induktorem P-gp 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).

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.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris stosowanego u pacjentów jednocześnie z innymi metodami leczenia PAH (np. stosowaniem prostanoidów czy inhibitorów fosfodiesterazy typu V) nie były przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Dlatego w przypadku równoczesnego stosowania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

Wpływ ambrisentanu na transportery ksenobiotyków

W warunkach *in vitro* ambrisentan nie wykazuje hamującego działania na transport digoksyny zależny od glikoproteiny-P (Pgp) i jest słabym substratem dla reakcji zachodzących z udziałem Pgp. Dodatkowe badania *in vitro* hepatocytów szczurzych i ludzkich wykazały, że ambrisentan nie hamuje kotransportera taurocholanu sodu (NTCP), pompy eksportu anionów organicznych (OATP), pompy eksportu soli żółciowych (BSEP) ani izoformy 2 oporności wielolekowej (MRP2). Badania *in vitro* hepatocytów szczurzych wykazały ponadto, że ambrisentan nie indukuje 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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie należy 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. Podczas leczenia produktem leczniczym Volibris zaleca się wykonywanie kontrolnego testu ciążowego co miesiąc.

Kobiety otrzymujące produkt leczniczy Volibris 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 produkt leczniczy Volibris (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). Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany. W badaniach klinicznych długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się ze zmianami stężenia testosteronu w osoczu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenia z badań klinicznych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 483 pacjentów z PAH (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane (ADR) zaobserwowane w 12 tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym są przedstawione poniżej według układów narządów i częstości występowania. Podczas dłuższego okresu obserwacji w badaniach niekontrolowanych (średni okres obserwacji 79 tygodni), profil bezpieczeństwa był podobny do zaobserwowanego w badaniach krótkotrwałych. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ i $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ i $<1/1\,000$); bardzo rzadkie ($<1/10\,000$). W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria dostępności dotyczy wyższej dawki produktu leczniczego Volibris. Kategorie częstości nie uwzględniają innych czynników, w tym różnego czasu trwania badań, chorób współistniejących oraz wyjściowych cech pacjentów. Kategorie częstości występowania reakcji niepożądanych określone na podstawie badań klinicznych mogą nie odzwierciedlać częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas normalnej praktyki klinicznej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia serca</i>	
Kołatanie serca	Częste
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niedokrwistość (obniżone stężenie hemoglobiny, zmniejszony hematokryt)	Częste
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bóle głowy (w tym bóle zatok, migrena) ¹	Bardzo częste
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Zakażenia górnych dróg oddechowych (np. nosa ² , zatok), zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła, katar	Częste
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Ból brzucha	Częste
Zaparcia	Częste

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Uderzenia gorąca	Częste
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów ³	Bardzo częste
Bóle/dyskomfort w klatce piersiowej	Częste
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	Niezbyt częste

¹ Częstość występowania bólów głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris.

² Występowanie uczucia zatkanego nosa podczas leczenia produktem leczniczym Volibris było zależne od dawki.

³ Obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. W badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej i były one bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. W trakcie 12 tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych fazy III, 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 produktem leczniczym Volibris wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące $\geq 15\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej, prowadzące do stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych, zaobserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego Volibris do obrotu. Częstości są określone jako: częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ i $<1/100$); "częstość nieznana" (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Częstość
Zawroty głowy	Nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niewydolność serca ⁴	Nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Omdlenie, niedociśnienie	Nieznana

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Duszność ⁵	Nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Nudności, wymioty, biegunka	Nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Częste
Uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4) ⁶	Niezbyt częste
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4) ⁶	Niezbyt częste

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

⁵Odnótowano przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii, wkrótce po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Volibris.

⁶Odnótowano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby i uszkodzenia wątroby podczas leczenia ambrisentanem.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Volibris w dawkach większych niż 10 mg na dobę u pacjentów z PAH. U zdrowych ochotników stosowanie pojedynczej dawki 50 i 100 mg (5-10 razy większe, niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna) wiązało się z występowaniem bólu głowy, uderzeń gorąca, zawrotami głowy, nudnościami i obrzękiem błony śluzowej nosa.

Ze względu na mechanizm działania produktu leczniczego Volibris, 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: 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 silnym (K_i 0,016 mM) i wysoce selektywnym 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 przekazu sygnału, 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

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, 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 produktu leczniczego Volibris z placebo. W badaniu ARIES 2 uczestniczyło 192 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 2,5 mg i 5 mg produktu leczniczego Volibris z placebo. W obydwu badaniach produkt leczniczy Volibris 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. 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 produktu leczniczego Volibris 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 to 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 produktem leczniczym Volibris 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% to 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 ($3,41 \pm 6,96$) poprawę czynnościową względem placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$), ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36. Stosowanie produktu leczniczego Volibris istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności wg Borga (BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI -1,1 vs placebo; 95% CI: -1,8 to -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 ($n=383$).

Wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris na dalszy przebieg choroby pozostaje nieznany. W 1 roku obserwacji przeżycie w grupie pacjentów otrzymujących wszystkie badane dawki produktu leczniczego Volibris wynosiło 95%, zaś po 2 latach wynosiło 84%.

W prowadzonym na zasadzie otwartej próby badaniu (AMB222) oceniano wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris 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 produktem leczniczym Volibris trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiło potwierdzone

stężenie AlAT w surowicy $>3 \times \text{GGN}$, które wymagałoby trwałego odstawienia leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę produktu leczniczego Volibris zwiększono z 5 mg do 10 mg.

Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ 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 produkt leczniczy Volibris na pacjenta.

Dodatkowe informacje kliniczne

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

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 produkt leczniczy Volibris 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.

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 α_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 w stężeniach terapeutycznych ambrisentan nie hamuje UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani enzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Dodatkowe badania *in vitro* wykazały, że ambrisentan nie hamuje białka transportującego taurocholan sodu (NTCP), białka transportującego aniony organiczne (OATP), ani białka transportującego sole żółciowe (BSEP). Ponadto, ambrisentan nie indukuje izoformy 2 białka oporności wielolekowej (MRP2), glikoproteiny P (Pgp) ani BSEP.

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 $AUC_{(0-inf)}$ i C_{max} , była większa o odpowiednio 35% i 20%. Nie wydaje się, aby taka zmiana ekspozycji miała jakiegokolwiek znaczenie kliniczne, w związku z czym produkt leczniczy Volibris 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} and $AUC(0-t)$ dla ambrisentanu zwiększyły się (odpowiednio o 48% i 121%). W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 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 ($AUC(0-)$) (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-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 wydalone głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalone 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

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).

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 jakiegokolwiek 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, należy 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 produktem leczniczym Volibris u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź istotnym klinicznie podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy ($>3 \times GGN$)), (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 przekroczenia 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 wady przegrody międzykomorowej, wady pnia naczyniowego, nieprawidłowości tarczycy i grasicy, kostnienie trzonu kości klinowej oraz zwiększoną częstość występowania zamknięcia tętnicy pępkowej lewej. 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Talk (E553b)
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol / PEG 3350
Lecytyna (sojowa) (E322)
Barwnik aluminowy czerwień Allura AC (E129)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/PCVD/aluminium. Wielkości opakowań: 10 lub 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań są dostępne na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

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

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletka zawiera laktozę jednowodną (około 90 mg), lecytynę (sojową) (E322) (około 0,25 mg) i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129) (około 0,45 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Ciemnoróżowe, owalne, wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonymi literami „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 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. PAH), sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1). Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę.

Pewną zwiększoną skuteczność produktu leczniczego Volibris stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obręzków obwodowych. U pacjentów z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania produktu leczniczego Volibris w dawce 10 mg. Należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana u pacjenta przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Volibris u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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 produktu leczniczego Volibris 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 produktu leczniczego Volibris do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze (patrz punkty 4.4 i 6.1).
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (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)) $>3 \times GGN$ (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie określono skuteczności stosowania produktu leczniczego Volibris 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 leku Volibris 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 punkt 5.1). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Volibris 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 $>3 \times$ 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 produktem leczniczym Volibris należy przerwać.

U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Volibris, 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 ERA, w tym produktu leczniczego Volibris (patrz punkt 4.8). Większość tego typu przypadków stwierdzano w pierwszych 4 tygodniach leczenia, później stężenie hemoglobiny zazwyczaj ulegało stabilizacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Volibris u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia produktem leczniczym Volibris, 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.

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 obserwowano je częściej i były bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. 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.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie należy 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 wykonowanie testów ciążowych podczas stosowania produktu leczniczego Volibris (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Choroba żylna-okluzyjna płuc

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

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

Substancje pomocnicze

Tabletki Volibris zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Tabletki produktu leczniczego Volibris zawierają 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.

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

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

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.

Podczas badań u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i ambrisentanu w stanie stacjonarnym powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan. Może się to wiązać 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 należy ograniczyć do 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 wymagane.

U zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie ryfampicyny (inhibitora OATP, będącego silnym induktorem CYP3A i 2C19 oraz induktorem P-gp 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).

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.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris stosowanego u pacjentów jednocześnie z innymi metodami leczenia PAH (np. stosowaniem prostanoidów czy inhibitorów fosfodiesterazy typu V) nie były przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Dlatego w przypadku równoczesnego stosowania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

Wpływ ambrisentanu na transportery ksenobiotyków

W warunkach *in vitro* ambrisentan nie wykazuje hamującego działania na transport digoksyny zależny od glikoproteiny-P (Pgp) i jest słabym substratem dla reakcji zachodzących z udziałem Pgp. Dodatkowe badania *in vitro* hepatocytów szczurzych i ludzkich wykazały, że ambrisentan nie hamuje kotransportera taurocholanu sodu (NTCP), pompy eksportu anionów organicznych (OATP), pompy eksportu soli żółciowych (BSEP) ani izoformy 2 oporności wielolekowej (MRP2). Badania *in vitro* hepatocytów szczurzych wykazały ponadto, że ambrisentan nie indukuje 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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie należy 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. Podczas leczenia produktem leczniczym Volibris zaleca się wykonywanie kontrolnego testu ciążowego co miesiąc.

Kobiety otrzymujące produkt leczniczy Volibris 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 produkt leczniczy Volibris (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). Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany. W badaniach klinicznych długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się ze zmianami stężenia testosteronu w osoczu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenia z badań klinicznych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 483 pacjentów z PAH (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane (ADR) zaobserwowane w 12 tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym są przedstawione poniżej według układów narządów i częstości występowania. Podczas dłuższego okresu obserwacji w badaniach niekontrolowanych (średni okres obserwacji 79 tygodni), profil bezpieczeństwa był podobny do zaobserwowanego w badaniach krótkotrwałych. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ i $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ i $<1/1\,000$); bardzo rzadkie ($<1/10\,000$). W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria dostępności dotyczy wyższej dawki produktu leczniczego Volibris. Kategorie częstości nie uwzględniają innych czynników, w tym różnego czasu trwania badań, chorób współistniejących oraz wyjściowych cech pacjentów. Kategorie częstości występowania reakcji niepożądanych określone na podstawie badań klinicznych mogą nie odzwierciedlać częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas normalnej praktyki klinicznej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Zaburzenia serca</i>	
Kołatanie serca	Częste
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niedokrwistość (obniżone stężenie hemoglobiny, zmniejszony hematokryt)	Częste
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bóle głowy (w tym bóle zatok, migrena) ¹	Bardzo częste
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Zakażenia górnych dróg oddechowych (np. nosa ² , zatok), zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła, katar	Częste
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Ból brzucha	Częste
Zaparcia	Częste

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Uderzenia gorąca	Częste
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów ³	Bardzo częste
Bóle/dyskomfort w klatce piersiowej	Częste
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	Niezbyt częste

¹ Częstość występowania bólów głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris.

² Występowanie uczucia zatkanego nosa podczas leczenia produktem leczniczym Volibris było zależne od dawki.

³ Obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. W badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej i były one bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. W trakcie 12 tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych fazy III, 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 produktem leczniczym Volibris wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące $\geq 15\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej, prowadzące do stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych, zaobserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego Volibris do obrotu. Częstości są określone jako: częste ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ i $<1/100$); "częstość nieznana" (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Częstość
Zawroty głowy	Nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niewydolność serca ⁴	Nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	

Omdlenie, niedociśnienie	Nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Duszność ⁵	Nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Nudności, wymioty, biegunka	Nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Częste
Uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4) ⁶	Niezbyt częste
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4) ⁶	Niezbyt częste

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

⁵Odnutowano przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii, wkrótce po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Volibris.

⁶Odnutowano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby i uszkodzenia wątroby podczas leczenia ambrisentanem.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Volibris w dawkach większych niż 10 mg na dobę u pacjentów z PAH. U zdrowych ochotników stosowanie pojedynczej dawki 50 i 100 mg (5-10 razy większe, niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna) wiązało się z występowaniem bólu głowy, uderzeń gorąca, zawrotami głowy, nudnościami i obrzękiem błony śluzowej nosa.

Ze względu na mechanizm działania produktu leczniczego Volibris, 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: 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 silnym (K_i 0,016 mM) i wysoce selektywnym 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

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene, 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 produktu leczniczego Volibris z placebo. W badaniu ARIES 2 uczestniczyło 192 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 2,5 mg i 5 mg produktu leczniczego Volibris z placebo. W obydwu badaniach produkt leczniczy Volibris 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. 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.

Pierwszorzędownym 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 produktu leczniczego Volibris 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 to 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 produktem leczniczym Volibris 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% to 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 ($3,41 \pm 6,96$) poprawę czynnościową względem placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$), ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36. Stosowanie produktu leczniczego Volibris istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności wg Borga (BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI -1,1 vs placebo; 95% CI: -1,8 to -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 ($n=383$).

Wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris na dalszy przebieg choroby pozostaje nieznan. W 1 roku obserwacji przeżycie w grupie pacjentów otrzymujących wszystkie badane dawki produktu leczniczego Volibris wynosiło 95%, zaś po 2 latach wynosiło 84%.

W prowadzonym na zasadzie otwartej próby badaniu (AMB222) oceniano wpływ stosowania produktu leczniczego Volibris 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 produktem leczniczym Volibris trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiło potwierdzone stężenie AlAT w surowicy $>3 \times \text{GGN}$, które wymagałoby trwałego odstawienia leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę produktu leczniczego Volibris zwiększono z 5 mg do 10 mg.

Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ 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 produkt leczniczy Volibris na pacjenta.

Dodatkowe informacje kliniczne

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

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 produkt leczniczy Volibris 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.

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 α_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 w stężeniach terapeutycznych ambrisentan nie hamuje UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani enzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Dodatkowe badania *in vitro* wykazały, że ambrisentan nie hamuje białka transportującego taurocholan sodu (NTCP), białka transportującego aniony organiczne (OATP), ani białka transportującego sole żółciowe (BSEP). Ponadto, ambrisentan nie indukuje izoformy 2 białka oporności wielolekowej (MRP2), glikoproteiny P (Pgp) ani BSEP.

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 $AUC_{(0-inf)}$ i C_{max} , była większa o odpowiednio 35% i 20%. Nie wydaje się, aby taka zmiana ekspozycji miała jakiegokolwiek znaczenie kliniczne, w związku z czym produkt leczniczy Volibris 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} and $AUC(0-t)$ dla ambrisentanu zwiększyły się (odpowiednio o 48% i 121%). W związku z tym, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Jednakże, wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycje 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 ($AUC(0-\infty)$) (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 wydalone głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalone z moczem po podaniu doustnym, przy czym 3,3% stanowi niezmienny ambrisentan. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi od 13,6 do 16,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

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).

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 jakiegokolwiek 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, należy 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 produktem leczniczym Volibris u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź istotnym klinicznie podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (ponad 3 krotnie przekraczającym górną granicę normy ($>3 \times \text{GGN}$)), (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 przekroczenia 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 zuchwy, języka i (lub) podniebienia. Ponadto, w badaniu prowadzonym na szczurach obserwowano wady przegrody międzykomorowej, wady pnia naczyniowego, nieprawidłowości tarczycy i grasicy, kostnienie trzonu kości klinowej oraz zwiększoną częstość występowania zamknięcia tętnicy pępkowej lewej. Teratogenność jest podejrzanym 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Talk (E553b)
Dwutlenek tytanu (E171)
Makrogol / PEG 3350
Barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129)
Lecytyna (sojowa) (E322)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/PCVD/aluminium. Wielkości opakowań: 10 lub 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań są dostępne na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot Odpowiedzialny ustali program monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgodnie ze streszczeniem w UE-Planem Zarządzania Ryzykiem. Szczegóły programu monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu powinny być ustalone z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim i wdrożone przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny ustali szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z krajowym systemem służby zdrowia i wdroży program na szczeblu krajowym w celu zapewnienia, że wszyscy lekarze zamierzający przepisywać (lub według uznania państwa członkowskiego, wydawać) pacjentom produkt leczniczy Volibris, otrzymali przed rozpoczęciem jego przepisywania (według uznania państwa członkowskiego, wydawania) pakiet informacyjny zawierający następujące informacje:

- Informacje o produkcie leczniczym (Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) i Ulotkę dla pacjenta)
- Informacje dla lekarzy dotyczące produktu leczniczego Volibris
- Spis czynności do wykonania przez lekarza przed wypisaniem produktu leczniczego
- Informacje o programie monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
- Broszura informacyjna dla pacjenta
- Broszura informacyjna dla partnera pacjentki w wieku rozrodczym
- Karty przypominające dla pacjenta
- Formularz raportowania ciąży
- Formularz raportowania działań niepożądanych

Informacje dla lekarzy

Informacje dla lekarzy dotyczące produktu Volibris powinny zawierać następujące kluczowe stwierdzenia:

Zobowiązania dla lekarzy dotyczące przepisywania produktu leczniczego Volibris:

- Pacjent powinien być zdolny do spełnienia zobowiązań dotyczących bezpiecznego stosowania produktu leczniczego Volibris.
- Lekarz powinien zapewnić pacjentowi pełną poradę i konsultację.
- Lekarz powinien zapewnić pacjentowi broszurę informacyjną dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.
- Rozważenie po 30 dniowej kuracji pacjenta, czy wyniki kluczowych testów są sprawdzone przed wypisaniem kolejnej recepty.

- Ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Volibris są ograniczone, zachęcenie włączenia pacjentów do programu monitorowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.
- Raportowanie spodziewanych działań niepożądanych i ciąży.

Volibris ma działanie teratogenne

- Volibris jest przeciwwskazany u pacjentek w ciąży lub w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.
- Kobiety otrzymujące Volibris powinny być poinformowane o ryzyku uszkodzenia płodu.
- Należy określić wiek rozrodczy u kobiet i działania, które należy podjąć w przypadku wątpliwości.

Informacje dla kobiet w okresie rozrodczym:

- Wykluczenie ciąży przed rozpoczęciem leczenia i comiesięczne wykonywanie testu ciążowego podczas stosowania leku Volibris.
- Zalecenie kobietom (nawet kobietom z brakiem miesiączki) stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po całkowitym zakończeniu leczenia.
- Określenie skutecznej metody antykoncepcji i potrzeba konsultacji u specjalisty w przypadku wątpliwości, jaka metoda jest właściwa dla pacjentki.
- Jeżeli kobieta w wieku rozrodczym potrzebuje zmienić stosowaną metodę lub zaprzestać stosowania antykoncepcji, powinna poinformować lekarza przepisującego metodę zapobiegania ciąży, że stosuje Volibris.
- Jeżeli kobieta w wieku rozrodczym potrzebuje zmienić stosowaną metodę lub zaprzestać stosowania antykoncepcji, powinna poinformować lekarza przepisującego Volibris.
- Pacjentka powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku spodziewanej ciąży, a w przypadku potwierdzenia ciąży alternatywne leczenie powinno być zastosowane.
- Zalecenie skierowania pacjentek, które zajądą w ciążę do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w teratologii i jej rozpoznawaniu w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.
- Raportowanie wszystkich przypadków ciąży w czasie terapii.

Volibris ma działanie potencjalnie hepatotoksyczne

- Przeciwwskazanie stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez) i u pacjentów z wyjściowymi wartościami aminotransferaz wątrobowych (ALT i (lub) AST) $>3 \times \text{GGN}$.
- Aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT i (lub) AspAT) powinny być ocenione przed rozpoczęciem stosowania ambrisentanu.
- Zaleca się comiesięczne monitorowanie aktywności AlAT i (lub) AspAT i trakcie terapii.
- 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), wówczas leczenie produktem leczniczym Volibris należy odstawić.
- U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Volibris, gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy. Zaleca się konsultację hepatologa.

Leczenie produktem leczniczym Volibris często powoduje obniżenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu

- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Volibris u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością.
- Zaleca się pacjentom regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia produktem leczniczym Volibris.

- W razie zaobserwowania klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, po wykluczeniu innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia.

Leczenie produktem leczniczym Volibris powoduje obrzęki obwodowe i zatrzymanie płynów

- W przypadku wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnych obrzęków obwodowych, związanych lub niezwiązanych ze zwiększeniem masy ciała, należy ustalić przyczynę tego objawu, i jeśli potrzeba, rozważyć odstawienie produktu leczniczego Volibris.

Przewlekłe stosowanie produktu leczniczego Volibris wiązało się z występowaniem zaniku kanalików nasiennych u zwierząt eksperymentalnych i upośledzeniem rozrodczości. Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek leczenie produktem Volibris należy rozpoczynać z ostrożnością.

Reakcje nadwrażliwości, jakkolwiek niezbyt często obserwowano u pacjentów stosujących Volibris.

Spis czynności do wykonania przez lekarza

Spis czynności do wykonania przez lekarza będzie szczególnie podkreślała przeciwwskazania stosowania ambrisentanu i ważne elementy do oceny przed wypisaniem recepty:

- Czynność wątroby.
- Określenie wieku rozrodczego u kobiet.
- Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.
- Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.

Informacje dla pacjenta

Informacja dla pacjenta powinna zawierać następujące informacje:

- Volibris może poważnie uszkodzić nienarodzone dziecko w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia.
- Nie wolno rozpoczynać leczenia lekiem Volibris u pacjentek w ciąży.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą niezwłocznie wykonać test ciążowy przed otrzymaniem pierwszej recepty i w odstępach comiesięcznych w trakcie stosowania leku Volibris.
- Zalecenie kobietom w wieku rozrodczym stosowania skutecznej metody antykoncepcji i konieczności poinformowania lekarza prowadzącego o możliwości zajścia w ciążę przed wypisaniem im kolejnej recepty.
- Jeżeli kobieta w wieku rozrodczym potrzebuje zmienić stosowaną metodę lub zaprzestać stosowania antykoncepcji, powinna poinformować lekarza przepisującego metodę antykoncepcji, że stosuje Volibris.
- Jeżeli kobieta w wieku rozrodczym potrzebuje zmienić stosowaną metodę lub zaprzestać stosowania antykoncepcji, powinna poinformować lekarza przepisującego Volibris.
- Pacjentka powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku podejrzenia ciąży.
- Pacjentka powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku planowanej ciąży.
- Volibris może spowodować uszkodzenie wątroby.
- Z powodu możliwości uszkodzenia wątroby i anemii, pacjenci powinni regularnie wykonywać badania krwi i skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów uszkodzenia wątroby.
- Pacjent nie powinien przekazywać leku Volibris nikomu innemu.

- Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego.

Broszura informacyjna dla partnera pacjentki w wieku rozrodczym

Broszura informacyjna dla partnera pacjentki w wieku rozrodczym powinna zawierać następujące informacje:

- Volibris może poważnie uszkodzić nienarodzone dziecko w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia.
- Zalecenie upewnienia się, że kobieta w wieku rozrodczym stosuje skuteczną metodę zapobiegania ciąży.
- Jeżeli kobieta jest w ciąży lub jest możliwość, że zajdzie w ciążę, nie może stosować leku Volibris.

Karta przypominająca dla pacjenta

Powinna zawierać kluczowe informacje o potrzebie wykonywania regularnych badań krwi i testów ciążowych oraz miejsce do wpisania dat wizyt u lekarza prowadzącego i wyników testów.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3.1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Volibris 5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

10 tabletek powlekanych.

30 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Volibris 5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Volibris 10 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

10 tabletek powlekanych.

30 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Volibris 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Opakowanie w blisterach

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 5 mg tabletki

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Opakowanie w blisterach

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Volibris 10 mg tabletki

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Glaxo Group Ltd

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Volibris 5 mg tabletki powlekane **Volibris 10 mg tabletki powlekane**

ambrisentan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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 Volibris
6. Inne informacje

1. CO TO JEST VOLIBRIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Volibris jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. PAH). 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 ciężiej 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.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU VOLIBRIS

Kiedy nie stosować leku Volibris:

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na ambrisentan lub jakiegokolwiek inny składnik leku Volibris (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 i karmienie piersią".
- jeżeli pacjentka **karmi piersią**.
- w przypadku **choroby wątroby**. W takim przypadku należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, który podejmie decyzję, czy Volibris jest odpowiedni dla pacjenta.
- u pacjentów **w wieku poniżej 18 lat**.

Jeżeli jakiegokolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta:

→ **Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym i nie przyjmować leku Volibris.**

Zachować szczególną ostrożność stosując Volibris:

- **jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość** (obniżona liczba krwinek czerwonych).

→ **Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który podejmie decyzję, czy Volibris jest odpowiedni dla pacjenta.**

Niezbędne są 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 (obniżona liczba krwinek czerwonych)
- czynność wątroby jest prawidłowa.

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

Następujące objawy mogą wskazywać 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 któregoś z wymienionych objawów:

→ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.**

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o przyjmowanych lekach aktualnie lub ostatnio, lub o rozpoczęciu przyjmowania nowych leków – w tym także o lekach ziołowych lub innych lekach kupionych bez recepty.

Lekarz może potrzebować dostosować dawkę leku Volibris, jeżeli pacjent rozpoczął przyjmowanie cyklosporyny A (leku stosowanego po przeszczepach lub w leczeniu łuszczycy).

→ **Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą** w przypadku przyjmowania tego leku.

Ciąża

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

→ **W przypadku możliwości zajścia 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 podejrzenia 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 Volibris.

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

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania leku Volibris do mleka kobiecego.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy Volibris ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może on jednak powodować działania niepożądane, takie jak bóle głowy (wymienione w punkcie 4), również objawy występującej u pacjenta choroby mogą utrudniać prowadzenie pojazdów.

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Volibris

Tabletki leku Volibris zawierają niewielkie ilości cukru o nazwie laktoza. W przypadku nietolerancji laktozy lub jakichkolwiek innych cukrów:

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

Tabletki leku Volibris zawierają barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129), który może powodować reakcje uczuleniowe (patrz punkt 4).

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK VOLIBRIS

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

Ile leku Volibris przyjmować

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.

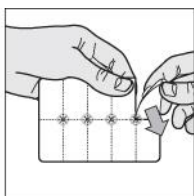
Jak stosować Volibris

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

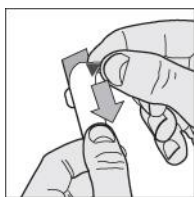
Wyjęcie tabletki

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

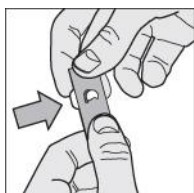
1. Oddzielenie jednej tabletki: oderwać wzdłuż linii perforowanej, aby oddzielić jedną kieszonkę od blistra.



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



3. Wysłunięcie tabletki: delikatnie wysunąć jeden koniec tabletki naciskając na foliową warstwę.



Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Volibris

W razie przypadkowego zastosowania większej, niż zalecana dawki leku Volibris:

→ **Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.**

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.

Nie należy odstawiać leku Volibris bez uzgodnienia tego z lekarzem.

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- obrzmienie (obrzęki), szczególnie w obrębie kostek lub stóp. W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, **należy skontaktować się z lekarzem.**
- ból głowy.

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych), co może powodować uczucie zmęczenia, osłabienie, duszność i ogólnie złe samopoczucie
- katar lub uczucie zatkania nosa, przekrwienie lub bóle zatok
- zaparcie
- bóle żołądka (brzucha)

- bóle/dyskomfort w klatce piersiowej
- uderzenia gorąca (napady zaczerwienienia skóry)
- kołatanie serca (przyspieszone lub nieregularne bicie serca)
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

- Reakcje alergiczne. Może wystąpić wysypka lub świąd i obrzęki (zazwyczaj w obrębie twarzy, warg, języka lub gardła), które mogą powodować trudności z oddychaniem lub połykaniem.
- uszkodzenie wątroby
- zapalenie wątroby powodowane przez własny system obronny organizmu (*autoimmunologiczne zapalenie wątroby*).

→**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w przypadku wystąpienia tych działań lub ich nagłego pojawienia się po przyjęciu leku Volibris.

Inne działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić następujące działania niepożądane (ale ich dokładna częstość jest nieznana):

- niewydolność serca (związana z obrzękiem/zatrzymaniem płynów)
- nasilenie się spłycenia oddechu zaraz po rozpoczęciu leczenia lekiem Volibris
- omdlenie lub zawroty głowy
- obniżenie ciśnienia krwi
- nudności lub wymioty
- biegunka

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 są regularne badania krwi” oraz „Następujące objawy mogą wskazywać na zaburzenia czynności wątroby”.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ VOLIBRIS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Volibris po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Lek nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Volibris

- Substancją czynną leku jest ambrisentan (5 mg lub 10 mg).

- Ponadto lek zawiera: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, sól sodowa kroskarmelozy, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, talk (E553b), dwutlenek tytanu (E171), makrogol/glikol polietylenowy 3350, lecytyna (sojowa) (E322) i barwnik alumiowy czerwien Allura AC (E129).

Jak wygląda Volibris i co zawiera opakowanie

Tabletka 5 mg leku Volibris jest jasnoróżową, kwadratową, wypukłą tabletką z wytłoczonymi literami „GS” po jednej stronie i „K2C” po drugiej stronie.

Tabletka 10 mg leku Volibris jest ciemnoróżową, owalną, wypukłą tabletką z wytłoczonymi literami „GS” po jednej stronie i „KE3” po drugiej stronie.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Wielka Brytania

Wytwórca

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Bad Oldesloe
Niemcy

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline 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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

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

Polska

GSK Commercial 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 (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Można tam również znaleźć linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.