

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadržava 5 mg ambrisentana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži približno 95 mg laktoze (u obliku hidrata), približno 0,25 mg lecitina (soja) (E322) i približno 0,11 mg boje *Allura red AC Aluminium Lake* (E129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Blijedo ružičaste, četvrtaste, konveksne, filmom obložene tablete s utisnutim 'GS' na jednoj i 'K2C' na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Volibris je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u funkcionalni razred II do III, što uključuje i primjenu u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost je pokazana u idiopatskom PAH-u (IPAH) i u PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Monoterapija ambrisentanom

Volibris se uzima peroralno u početnoj dozi od 5 mg jednom na dan, koja se može povećati na 10 mg na dan, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Ambrisentan u kombinaciji s tadalafilom

Kada se primjenjuje u kombinaciji s tadalafilom, dozu lijeka Volibris treba titrirati do 10 mg jednom na dan.

U ispitivanju AMBITION, bolesnici su primali 5 mg ambrisentana na dan tijekom prvih 8 tjedana, nakon čega se doza titrira do 10 mg, ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 5.1). Kod primjene u kombinaciji s tadalafilom, liječenje bolesnika započelo je dozom od 5 mg ambrisentana i 20 mg tadalafila. Ovisno o podnošljivosti, doza tadalafila se povećala na 40 mg nakon 4 tjedna, a doza ambrisentana na 10 mg nakon 8 tjedana. To je provedeno u više od 90% bolesnika. Doze su se mogle i smanjiti ovisno o podnošljivosti.

Ograničeni broj podataka upućuje da nagli prekid liječenja ambrisentanom nije povezan s ponovnim pogoršanjem PAH-a.

Kada se daje zajedno sa ciklosporinom A, doza ambrisentana ne smije prelaziti 5 mg jednom dnevno, a bolesnikovo stanje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Postoji ograničeno iskustvo primjene ambrisentana u pojedinaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min); terapiju treba započeti oprezno u ovoj podskupini, a naročito treba paziti ako se doza ambrisentana poveća na 10 mg.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena ambrisentana nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre (sa ili bez ciroze). Za očekivati je da bi oštećenje jetre moglo povećati izloženost ambrisentanu (C_{max} i AUC) jer su glavni putevi metaboliziranja ambrisentana glukuronidacija i oksidacija s naknadnom eliminacijom putem žuči. Zbog toga se terapija ambrisentanom ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim povišenjem jetrenih aminotransferaza (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (>3 x GGN); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ambrisentana u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Preporučuje se tabletu progutati cijelu, a može se uzeti sa ili bez hrane. Preporučuje se ne lomiti, drobiti ni žvakati tabletu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

U žena reproduktivne dobi, koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje jetre (sa ili bez ciroze) (vidjeti dio 4.2).

Početna vrijednost jetrenih aminotransferaza (aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT)) >3 x GGN (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Idiopatska plućna fibroza (IPF) sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ambrisentan nije ispitivan u dovoljnog broja bolesnika da bi se utvrdio omjer koristi i rizika u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda I prema SZO-u.

Djelotvornost ambrisentana kao monoterapije nije utvrđena u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda IV prema SZO-u. Ukoliko dođe do pogoršanja kliničkog stanja, treba razmisliti o primjeni (npr. epoprostenola) kao preporučene terapije ovog teškog stadija bolesti.

Jetrena funkcija

Plućna arterijska hipertenzija je povezana s abnormalnostima jetrene funkcije. Zapaženi su slučajevi koji odgovaraju autoimunom hepatitisu, uključujući moguće egzacerbacije podležeg autoimunog hepatitisa, oštećenje jetre i porast jetrenih enzima potencijalno vezan uz liječenje ambrisentanom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Stoga je potrebno prekontrolirati vrijednosti jetrenih aminotransferaza (AST i ALT) prije uvođenja ambrisentana te liječenje ne treba započinjati u bolesnika u kojih su početne vrijednosti ALT i/ili AST >3xGGN (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je pratiti znakove oštećenja jetre kod bolesnika te se preporučuje određivanje AST i ALT jednom mjesečno. Ukoliko se zabilježi trajno, neobjašnjeno, klinički značajno povišenje AST i/ili ALT ili je ono praćeno kliničkim znakovima i simptomima jetrenog oštećenja (npr. žutica), terapiju ambrisentanom treba prekinuti.

U bolesnika bez kliničkih simptoma oštećenja jetre ili žutice, ponovno uvođenje ambrisentana se može razmotriti po normalizaciji vrijednosti jetrenih enzima. Preporučuje se konzultirati hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita povezano je s primjenom antagonista endotelinskih receptora, pa tako i ambrisentana. Većina takvih događaja je zabilježena tijekom prva 4 tjedna liječenja, nakon čega je došlo do stabilizacije vrijednosti hemoglobina. Srednje smanjenje od početne vrijednosti (u rasponu od 0,9 do 1,2 g/dl) u koncentracijama hemoglobina održalo se do 4 godine u liječenju ambrisentanom u dugoročnim otvorenim produžecima pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s klinički značajnom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja ambrisentanom. Preporučuje se kontrola vrijednosti hemoglobina i/ili hematokrita za vrijeme liječenja ambrisentanom, npr. nakon 1. i 3. mjeseca, te potom periodički, u skladu s kliničkom praksom. Ukoliko se zapazi klinički značajno smanjenje koncentracija hemoglobina ili hematokrita, a drugi su uzroci isključeni, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom, incidencija anemije bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 15%) u odnosu na incidenciju anemije kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (7% odnosno 11%).

Retencija tekućine

Tijekom primjene antagonista endotelinskih receptora (ERA, engl. *endothelin receptor antagonist*), uključujući i ambrisentan, primijećena je pojava perifernih edema. Tijekom kliničkih ispitivanja, većina je perifernih edema bila blaga do umjerena, ali oni mogu biti češći i teži u bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Periferni edemi prijavljeni su češće pri primjeni ambrisentana u dozi od 10 mg u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pojave retencije tekućine unutar nekoliko tjedana od početka primjene ambrisentana, koji su u nekoliko slučajeva zahtijevali primjenu diuretika ili hospitalizaciju zbog retencije tekućine ili dekompenziranog zatajenja srca. Prethodno volumno preopterećenje potrebno je adekvatno klinički liječiti prije početka terapije ambrisentanom.

Ukoliko se razvije klinički značajna retencija tekućine za vrijeme terapije ambrisentanom, sa ili bez posljedičnog porasta tjelesne težine, potrebna je daljnja procjena kako bi se utvrdio razlog, npr. primjena ambrisentana ili podležeg zatajenja srca, te razmotriti potrebu specifičnog liječenja ili prekida terapije ambrisentanom. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom,

incidencija perifernog edema bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 45%) u odnosu na incidenciju perifernog edema kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (38% odnosno 28%). Periferni edem najčešće se javljao unutar prvih mjesec dana nakon početka liječenja.

Žene reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Volibris se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. U slučaju dvojbe o primjeni pojedinih metoda kontracepcije, predlaže se konzultacija ginekologa. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Plućna venookluzivna bolest

Tijekom primjene vazodilatirajućih lijekova, kao što su antagonisti endotelinskih receptora, kod bolesnika sa plućnom venookluzivnom bolesti zabilježeni su slučajevi plućnog edema. Posljedično, ako bolesnici s PAH-om razviju akutni plućni edem tijekom terapije ambrisentanom, treba se uzeti u obzir mogućnost postojanja plućne venookluzivne bolesti.

Istovremena terapija drugim lijekovima

Bolesnike na terapiji ambrisentanom potrebno je pažljivo pratiti na početku terapije rifampicinom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pomoćne tvari

Volibris tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze, ne bi trebali upotrebljavati ovaj lijek.

Volibris tablete sadrže azo-boju Allura red AC Aluminium Lake (E129), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Volibris tablete sadrže lecitin koji se dobiva iz soje. Ako je bolesnik preosjetljiv na soju, ambrisentan se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ambrisentan ne inhibira niti inducira enzime faze I ili II metabolizma lijekova u klinički značajnim koncentracijama u *in vitro* i *in vivo* nekliničkim ispitivanjima, što sugerira malu sposobnost ambrisentana u mijenjanju svojstva lijekova koji se metaboliziraju na ovaj način.

Sposobnost ambrisentana da inducira aktivnost CYP3A4 je ispitivana u zdravih dobrovoljaca, a rezultati upućuju na zaključak da ambrisentan nema učinka na indukciju izoenzima CYP3A4.

Ciklosporin A

Istovremena primjena ambrisentana i ciklosporina A u stanju dinamičke ravnoteže prouzročila je dvostruko povišenu izloženost ambrisentanu u zdravih dobrovoljaca. To je vjerojatno posljedica inhibicije transportera i metaboličkih enzima uključenih u farmakokinetiku ambrisentana od strane ciklosporina A. Stoga, doza ambrisentana kod istovremene upotrebe sa ciklosporinom A treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2). Višekratne doze ambrisentana nemaju učinak na izloženost ciklosporinu A te nema potrebe za prilagodbom doze ciklosporina A.

Rifampicin

Istovremena primjena s rifampicinom (inhibitor polipeptida koji transportira organske anione [OATP], snažni induktor CYP3A i 2C19, i induktor P-gp i uridin-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT]) je bila povezana sa prolaznim (približno 2 puta) povećanjem izloženosti ambrisentanu nakon početnih

doza kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, do dana 8, uporaba rifampicina u stanju dinamičke ravnoteže nije imala klinički značajan učinak na izloženost ambrisentanu. Bolesnike na terapiji ambrisentanom se treba pozorno pratiti na početku terapije s rifampicinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Inhibitori fosfodiesteraze

Istovremena primjena ambrisentana i inhibitora fosfodiesteraze kao što su sildenafil ili tadalafil (oba supstrati CYP3A4) u zdravih dobrovoljaca nije značajno utjecala na farmakokinetiku inhibitora fosfodiesteraze ili ambrisentana (vidjeti dio 5.2).

Drugi ciljani lijekovi za PAH

Djelotvornost i sigurnost ambrisentana pri njegovoj istovremenoj primjeni s drugim lijekovima za PAH (npr. prostanoidima i stimulatorima topljive gvanilat ciklaze) nije se specifično ispitala u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). S obzirom na poznate podatke o biotransformaciji, ne očekuju se specifične interakcije sa stimulatorima topljive gvanilat ciklaze ni prostanoidima (vidjeti dio 5.2). Međutim, nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s tim lijekovima. Stoga se u slučaju njihove istovremene primjene preporučuje oprez.

Oralni kontraceptivi

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 10 mg jednom dnevno nije pokazala značajan utjecaj na farmakokinetiku jedne doze kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol ili noretindron (vidjeti dio 5.2). Temeljem ovog farmakokinetičkog ispitivanja ne očekuje se značajan utjecaj ambrisentana na izloženost kontraceptivima koji sadrže estrogene ili progestagene.

Varfarin

Ambrisentan nije imao učinka na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže i antikoagulantnu aktivnost varfarina u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.2). Također nije utvrđen klinički značajan učinak varfarina na farmakokinetiku ambrisentana. Uz to, u bolesnika, ambrisentan sveukupno nije imao učinak na tjednu dozu antikoagulansa varfarinskog tipa, kao ni na protrombinsko vrijeme (PV) i internacionalni normalizirani omjer (INR).

Ketokonazol

Primjena ketokonazola (snažni inhibitor CYP3A4) u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultirala klinički značajnim povećanjem izloženosti ambrisentanu (vidjeti dio 5.2).

Učinak ambrisentana na prijenosnike ksenobiotika

In vitro, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama nema inhibitorni učinak na humane prijenosnike, uključujući P-glikoprotein (Pgp), protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP, engl. *breast cancer resistance protein*), protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (MRP2, engl. *multi-drug resistance related protein 2*), pumpu za izlučivanje žučnih soli (BSEP, engl. *bile salt export pump*), polipeptide koji transportiraju organske anione (OATP1B1 i OATP1B3, engl. *organic anion transporting polypeptide*) i o natriju ovisni kotransportni polipeptid za taurokolat (NTCP, engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentan je supstrat za Pgp-om posredovan efluks.

In vitro ispitivanja na štakorskim hepatocitima također su pokazala da ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina Pgp, BSEP ni MRP2.

Primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina (supstrat Pgp-a) (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječenje ambrisentanom se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana.

Trudnoća

Primjena ambrisentana je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Ispitivanja na životinjama su pokazala da je ambrisentan teratogen. Nema iskustva s primjenom u ljudi.

Žene koje primaju ambrisentan mora se upozoriti na rizik od fetalnih oštećenja, te se u slučaju trudnoće mora započeti s alternativnim oblicima liječenja (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ambrisentan u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje ambrisentana u mlijeku nije ispitivano u životinja. Primjena ambrisentana je stoga kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost muškaraca

U životinja je kronična primjena ERA, uključujući i ambrisentan, povezana s razvojem tubularne atrofije testisa (vidjeti dio 5.3). Iako u ispitivanju ARIES-E nije pronađen jasan dokaz o štetnom djelovanju ambrisentana na brojnost spermija kod dugoročne primjene, kronična primjena ambrisentana je povezana s promjenama u markerima spermatogeneze. Primijećeno je smanjenje koncentracije inhibina B u plazmi i povećanje koncentracije FSH u plazmi. Utjecaj na plodnost muškaraca nije poznat, no ne može se isključiti smanjenje spermatogeneze. Prema kliničkim ispitivanjima, kronična primjena ambrisentana nije povezana s promjenama koncentracije testosterona u plazmi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ambrisentan malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju prosuđivanje te motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava uzrokovanih primjenom ambrisentana (poput hipotenzije, omaglice, astenije i umora) (vidjeti dio 4.8). Prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima, bolesnici moraju znati kako ambrisentan može djelovati na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost ambrisentana ocjenjivala se u monoterapiji i/ili kombiniranoj terapiji u kliničkim ispitivanjima provedenima u više od 1200 bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). Nuspojave identificirane u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 tjedana navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. U nastavku se navode i informacije iz dugoročnijih ispitivanja koja nisu bila kontrolirana placebom (ARIES-E i AMBITION [kombinacija s tadalafilom]). Pri dugoročnom liječenju i primjeni ambrisentana u kombinaciji s tadalafilom nisu identificirane nikakve prethodno nepoznate nuspojave. Sigurnosni profil pri dugotrajnijem praćenju u nekontroliranim ispitivanjima (prosječno praćenje 79 tjedana) bio je sličan onom opaženom u kratkotrajnim ispitivanjima. Prikazani su i podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja.

Najčešće primijećene nuspojave kod primjene ambrisentana bile su periferni edem, retencija tekućine i glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu). Veća doza (10 mg) se povezivala s većom incidencijom spomenutih nuspojava, a periferni je edem češće bio teži u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za nuspojave ovisne o dozi, kategorija učestalosti odražava višu dozu ambrisentana. Kategorije učestalosti ne uključuju druge čimbenike kao što su trajanje ispitivanja, već postojeće bolesti i karakteristike bolesnika na početku uključivanja u ispitivanje. Učestalost štetnih događaja temeljenih na iskustvima kliničkih ispitivanja ne odražavaju nužno učestalost nuspojava koje se susreću tijekom uobičajene kliničke prakse. Nuspojave unutar skupine iste učestalosti navedene su u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

	Ambrisentan (ARIES-C i nakon stavljanja lijeka u promet)	Ambrisentan (AMBITION i ARIES-E)	Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
anemija (snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti hematokrita)	često ¹	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, osip, svrbež)	manje često	često	često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu)	vrlo često ²	vrlo često	vrlo često
omaglica	često ³	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji oka</i>			
zamagljen vid, oštećenje vida	nepoznato ⁴	često	često
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
tinitus	NP	NP	često
iznenadan gubitak sluha	NP	NP	manje često
<i>Srčani poremećaji</i>			
zatajenje srca	često ⁵	često	često
palpitacije	često	vrlo često	vrlo često

<i>Krvožilni poremećaji</i>			
hipotenzija	često ³	često	često
navale crvenila	često	često	vrlo često
sinkopa	manje često ³	često	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
epistaksa	često ³	često	često
dispneja	često ^{3,6}	vrlo često	vrlo često
kongestija gornjih dišnih putova (npr. nosa, sinusa), sinusitis, nazofaringitis, rinitis	često ⁷		
nazofaringitis		vrlo često	vrlo često
sinusitis, rinitis		često	često
kongestija nosa		vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
mučnina, povraćanje, proljev	često ³		
mučnina		vrlo često	vrlo često
povraćanje		često	vrlo često
proljev		vrlo često	vrlo često
bol u abdomenu	često	često	često
konstipacija	često	često	često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4)	manje često ^{3,8}	NP	NP
autoimuni hepatitis (vidjeti dio 4.4)	manje često ^{3,8}	NP	NP
porast vrijednosti jetrenih transaminaza	često ³	NP	NP
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
osip	NP	često ⁹	vrlo često ⁹
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
periferni edem, retencija tekućine	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol/nelagoda u prsnoj koži	često	često	vrlo često
astenija	često ³	često	često

umor	često ³	vrlo često	vrlo često
------	--------------------	------------	------------

NP – nije prijavljeno

¹ vidjeti dio 'Opis odabranih nuspojava'

² učestalost glavobolja je veća pri primjeni 10 mg ambrisentana

³ podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja i učestalost temeljena na iskustvu iz placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja

⁴ podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja

⁵ većina prijavljenih slučajeva zatajenja srca bila je povezana s retencijom tekućine. Podaci su dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja, učestalost je temeljena na statističkom modeliranju podataka iz placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja

⁶ slučajevi pogoršanja dispneje nepoznate etiologije, zabilježeni su kratko nakon početka terapije ambrisentanom

⁷ incidencija nazalne kongestije bila je ovisna o dozi tijekom terapije ambrisentanom

⁸ prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa, uključujući slučajeve egzacerbacije autoimunog hepatitisa, i oštećenje jetre tijekom terapije ambrisentanom

⁹ osip uključuje eritemski osip, generalizirani osip, papularni osip i pruritički osip

Opis odabranih nuspojava

Snižene vrijednosti hemoglobina

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). Učestalost snižavanja hemoglobina (anemija) je bila veća pri primjeni 10 mg ambrisentana. Tijekom 12 tjedana placebom kontrolirane faze 3 kliničkih ispitivanja, srednja vrijednost koncentracije hemoglobina za bolesnike u grupi na ambrisentanu se smanjila (smanjenje za 0,83 g/dl), a zamijećena je već u četvrtom tjednu ispitivanja; srednje vrijednosti odstupanja od osnovne vrijednosti su se stabilizirale tijekom sljedećih 8 tjedana. Ukupno 17 bolesnika (6,5%) u grupi liječenoj ambrisentanom je imalo zabilježen pad hemoglobina $\geq 15\%$ od početne vrijednosti, što je bilo ispod donje granice normale.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema iskustava u bolesnika s PAH-om s primjenom doza ambrisentana viših od 10 mg dnevno. U zdravih dobrovoljaca, primjena pojedinačne doze od 50 i 100 mg (5 i 10 puta više od maksimalne preporučene doze), bila je povezana s glavoboljom, crvenilom uz osjećaj vrućine, omaglicom, mučninom i nazalnom kongestijom.

Obzirom na mehanizam djelovanja, predoziranje ambrisentanom može potencijalno rezultirati i hipotenzijom (vidjeti dio 5.3). U slučaju izražene hipotenzije može se ukazati potreba za aktivnom kardiovaskularnom potporom. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi: ATK oznaka: C02KX02

Mehanizam djelovanja

Ambrisentan je peroralno aktivni, antagonist endotelinskih receptora selektivan za endotelin A (ET_A) receptor, iz skupine propanoatne kiseline. Endotelin igra značajnu ulogu u patofiziologiji PAH-a.

- Ambrisentan je potentan (K_i 0,016 nM) i visoko selektivan ET_A antagonist (približno 4000 puta selektivniji za ET_A u usporedbi s ET_B).
- Ambrisentan blokira ET_A podvrstu receptora, smještenu uglavnom na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i kardiomiocitima. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju sustava drugog glasnika, koja bi rezultirala vazokonstrikcijom i proliferacijom glatkih mišićnih stanica.
- Zbog selektivnosti ambrisentana za ET_A receptore u odnosu na ET_B receptore, očekuje se održano stvaranje vazodilatatora – dušikovog oksida i prostaciklina, posredovano ET_B receptorima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebom kontrolirana ključna ispitivanja faze 3 (ARIES-1 i 2). ARIES-1 je uključilo 201 bolesnika i uspoređivalo je ambrisentan od 5 mg i 10 mg s placebom. ARIES-2 je provedeno na 192 bolesnika, a uspoređivan je ambrisentan od 2,5 mg i 5 mg s placebom. U oba ispitivanja ambrisentan je pridodan suportivnim/postojećim lijekovima, koji su mogli uključivati kombinaciju digoksina, antikoagulansa, diuretika, kisika i vazodilatatora (blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori). Uključeni bolesnici su bolovali od IPAHA ili PAH-a povezanog s bolešću vezivnog tkiva (PAH-CTD). Većina bolesnika je imala simptome funkcionalnog razreda II (38,4%) ili III (55,0%) prema SZO-u. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s prethodno postojećom bolešću jetre (ciroza ili klinički značajno povišene aminotransferaze), kao ni bolesnici na drugoj ciljanoj terapiji za PAH (npr. prostanoidima). U ovom ispitivanju nisu procjenjivani hemodinamski pokazatelji.

Primarni ishod ispitivanja definiran za fazu 3 ispitivanja, bio je poboljšanje podnošenja napora procijenjeno nakon 12 tjedana testom šestominutnog hoda (6MWD; engl. *6 minute walk distance*) promjenom u odnosu na ishodišne vrijednosti. U oba ispitivanja liječenje ambrisentanom je rezultiralo značajnim poboljšanjem 6MWD za svaku od ispitivanih doza ambrisentana.

Placebom prilagođeno poboljšanje srednjeg 6MWD u 12-tom tjednu, u usporedbi s početnim je iznosilo 30,6 m (95% CI: 2,9 do 58,3; p=0,008) u ispitivanju ARIES-1, i 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3; p<0,001) u ARIES-2, za grupe ispitanika na 5 mg ispitivanog lijeka. Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD u 12-tom tjednu, u bolesnika na 10 mg u ARIES-1 je iznosilo 51,4 m (95% CI: 26,6 do 76,2; p<0,001).

Provedena je i predviđena kombinirana analiza faze 3 (ARIES-C). Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD je iznosilo 44,6 m (95% CI: 24,3 do 64,9; p<0,001) za dozu od 5 mg, a 52,5 m (95% CI: 28,8 do 76,2; p<0,001) za dozu od 10 mg.

U ARIES-2, ambrisentan je (grupa s kombiniranom dozom) značajno usporio vrijeme do nastupa kliničkog pogoršanja PAH-a u odnosu na placebo (p<0,001), omjer hazarda je pokazao 80% smanjenje (95% CI: 47% do 92%). Mjereni su: smrt, transplantacija pluća, hospitalizacija zbog PAH-a, septostomija atrijska, dodavanje drugih lijekova za PAH i kriteriji ranog uzmaca. Statistički značajan porast (3,41 ± 6,96) za skupinu s kombiniranim dozama, u ljestvici tjelesne sposobnosti u 'SF-36 Health Survey', zabilježen je u odnosu na placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005). Liječenje ambrisentanom je dovelo do statistički značajnog poboljšanja u 'Borg Dyspnea Index' (BDI) u 12-tom tjednu (placebo prilagođen BDI -1,1 (95% CI: -1,8 do -0,4; p=0,019; skupina kombiniranih doza).

Dugoročni podaci

Bolesnici uključeni u ARIES-1 i 2 su mogli biti uključeni u dugoročno otvoreno, produženo ispitivanje ARIES-E (n=383). Kombinirana srednja vrijednost izloženosti bila je oko 145 ± 80 tjedana,

a maksimalna izloženost bila je oko 295 tjedana. Glavni primarni ishodi ovog ispitivanja bili su incidencija i težina štetnih događaja povezanih s dugotrajnom izloženosti ambrisentanu, uključujući i serumske vrijednosti pretraga funkcije jetre. Rezultati o sigurnosti zamijećeni pri dugotrajnoj izloženosti ambrisentanu u ovom ispitivanju bili su općenito u skladu s rezultatima zamijećenima u 12-tjednim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Zapažena vjerojatnost preživljenja za ispitanike koji su primali ambrisentan (skupina kombiniranih doza ambrisentana), nakon 1, 2 odnosno 3 godine je iznosila 93%, 85% odnosno 79%.

U otvorenom ispitivanju (AMB222), ambrisentan je ispitan na 36 bolesnika radi evaluacije incidencije porasta koncentracije serumskih aminotransferaza, u bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju drugim ERA-om zbog abnormalnosti koncentracija aminotransferaza. Tijekom srednjeg razdoblja od 53 tjedna liječenja ambrisentanom niti u jednog uključenog bolesnika nije potvrđen serumski ALT >3xGGN koji bi zahtijevao trajan prekid liječenja. Pedeset posto bolesnika je tijekom tog vremena povisilo primjenjivanu dozu s 5 na 10 mg ambrisentana.

Kumulativna incidencija abnormalnosti serumskih aminotransferaza veća od 3 puta iznad gornje granice normale u fazi 2 i 3 ispitivanja (uključujući i otvorene produžetke ispitivanja), bila je 17 od 483 ispitanika, tijekom izloženosti srednjeg trajanja 79,5 tjedana. To je stopa događaja od 2,3 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti za ambrisentan. U otvorenom dugoročnom produženom ispitivanju ARIES-E, dvogodišnji rizik od razvoja povećanih serumskih razina aminotransferaze >3xGGN u bolesnika liječenih ambrisentanom bio je 3,9%.

Ostale kliničke informacije

Zamijećeno je poboljšanje hemodinamskih pokazatelja u bolesnika s PAH-om nakon 12 tjedana (n=29) u fazi 2 ispitivanja (AMB220). Liječenje ambrisentanom je dovelo do porasta srednjeg kardijalnog indeksa, pada srednjeg plućnog arterijskog tlaka i srednje plućne vaskularne rezistencije.

Prijavljeno je smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod terapije ambrisentanom. U 12-tjednim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, srednja vrijednost smanjenja sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka od početnih vrijednosti pa do kraja terapije bila je 3 mmHg odnosno 4,2 mmHg. Srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka zadržane su do 4 godine liječenja ambrisentanom u dugoročnom otvorenom ispitivanju ARIES E.

Tijekom ispitivanja interakcija lijekova na zdravim dobrovoljcima, nije nađen klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana ili sildenafilila, a kombinacija je bila dobro podnošena. Broj bolesnika koji su primali ambrisentan i sildenafil istovremeno bio je 22 (5,7%) u ARIES-E, te 17 (47%) u AMB222 ispitivanju. Nisu uočeni dodatni sigurnosni problemi u tih bolesnika.

Klinička djelotvornost u kombinaciji s tadalafilom

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje ishoda faze III vođeno događajima (AMB112565/AMBITION) radi ocjenjivanja djelotvornosti početne kombinirane terapije ambrisentom i tadalafilom u odnosu na monoterapiju ambrisentanom ili tadalafilom u 500 prethodno neliječenih bolesnika s PAH-om, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1:1. Nijedan bolesnik nije primao samo placebo. Primarna analiza uspoređivala je podatke iz skupine liječene kombiniranom terapijom s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom. Provedene su i potporne usporedbe između skupine koja je primala kombiniranu terapiju i pojedinih skupina liječenih monoterapijom. Sukladno kriterijima ispitivača, u ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa značajnom anemijom, retencijom tekućine ili rijetkim bolestima mrežnice. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su na početku ispitivanja imali vrijednosti ALT-a i AST-a $\geq 2 \times$ GGN.

Na početku ispitivanja, 96% bolesnika prethodno nije primalo nikakvo liječenje specifično za PAH, a medijan vremena od dijagnoze do uključivanja u ispitivanje iznosio je 22 dana. Bolesnici su započeli liječenje ambrisentanom u dozi od 5 mg i tadalafilom u dozi od 20 mg, nakon čega je doza tadalafila

titrirana do 40 mg u 4. tjednu, a doza ambrisentana do 10 mg u 8. tjednu, pod uvjetom da nije bilo nikakvih problema s podnošljivošću. Medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja kombiniranom terapijom bio je dulji od 1,5 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog nastupa događaja kliničkog neuspjeha, koji se definirao kao:

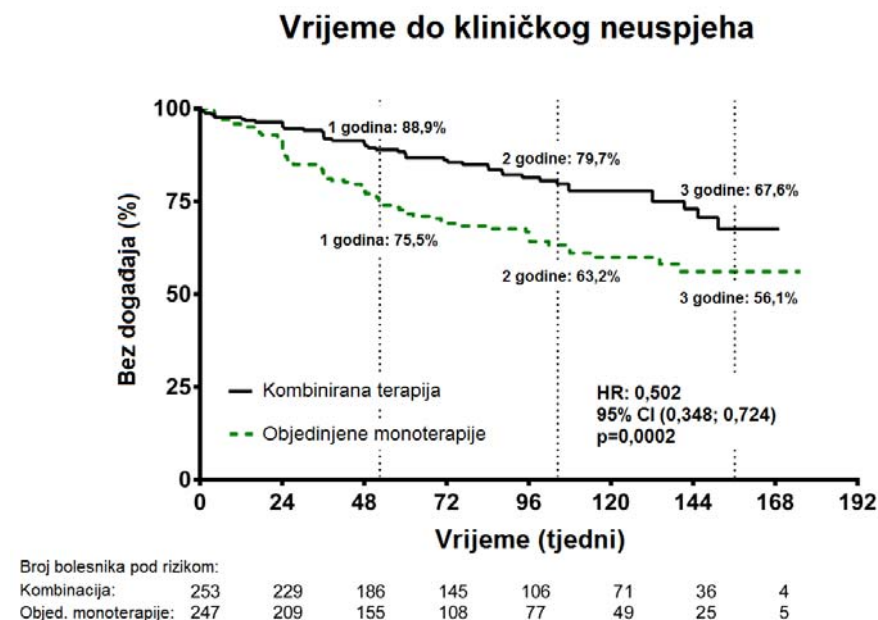
- smrt ili
- hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a
- progresija bolesti
- nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika bila je 54 godine (standardno odstupanje: 15; raspon: 18 do 75 godina). Bolesnici su na početku ispitivanja imali bolest funkcionalnog razreda II (31%) i III (69%) prema SZO-u. Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji (56%), a nakon njega su slijedili PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (37%), PAH povezan s lijekovima i toksinima (3%), korigirana jednostavna prirođena srčana bolest (2%) i HIV (2%). Bolesnici s bolešću funkcionalnog razreda II i III prema SZO-u imali su srednju početnu vrijednost 6MWD od 353 metara.

Mjere ishoda

U usporedbi s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom, liječenje kombiniranom terapijom smanjilo je rizik od kompozitne mjere ishoda – kliničkog neuspjeha – za 50% (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR]: 0,502; 95% CI: 0,384 – 0,724; $p = 0,0002$) do posljednjeg kontrolnog posjeta [Slika 1 i Tablica 1]. Učinak liječenja temeljio se na smanjenju hospitalizacija za 63% uz kombiniranu terapiju, uspostavljen je rano i bio je održan. Djelotvornost kombinirane terapije s obzirom na primarnu mjeru ishoda bila je konzistentna kada se uspoređivala s pojednom monoterapijom, kao i u podskupinama prema dobi, etničkom podrijetlu, geografskoj regiji i etiologiji (idiopatski PAH/nasljedni PAH i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva). Učinak je bio značajan i za bolesnike s bolešću funkcionalnog razreda II i za one s bolešću funkcionalnog razreda III.

Slika 1



Tablica 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Objedinjene monoterapije (N=247)	Monoterapija ambrisentanom (N=126)	Monoterapija tadalafilom (N=121)
Vrijeme do prvog događaja kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)				
Klinički neuspjeh, br. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Omjer hazarda (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
Sastavnica kompozitne mjere ishoda kao prvi događaj kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)				
Smrt (bilo koji uzrok)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progresija bolesti	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Vrijeme do prve hospitalizacije zbog pogoršanja PAH-a (ocijenjen događaj)				
Prva hospitalizacija, br. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Omjer hazarda (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundarne mjere ishoda

Ispitivale su se i sekundarne mjere ishoda:

Tablica 2

Sekundarne mjere ishoda (promjena od početka ispitivanja do 24. tjedna)	Ambrisentan + Tadalafil	Objedinjene monoterapije	Razlika i interval pouzdanosti	p-vrijednost
NT-proBNP (engl. <i>N-terminal proBrain Natriuremic Peptide</i>) (% smanjenja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% ispitanika koji su ostvarili zadovoljavajući klinički odgovor u 24. tjednu	39	29	Omjer izgleda 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (metri, medijan promjene)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatska plućna fibroza

Provedeno je ispitivanje na 492 bolesnika (ambrisentan N=329, placebo N=163) s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), od kojih je 11% imalo sekundarnu plućnu hipertenziju (SZO skupina 3), no isto je ranije prekinuto kada je utvrđeno da se primarni ishod djelotvornosti neće postići (ispitivanje ARTEMIS-IPF). Devedeset događaja (27%) progresije IPF-a (uključujući hospitalizaciju zbog respiratornih poteškoća) ili smrti je zapaženo u skupini bolesnika na ambrisentanu u odnosu na 28 događaja (17%) u placebo skupini. Stoga je ambrisentan kontraindiciran u liječenju bolesnika s IPF-om sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ljudi se ambrisentan brzo apsorbira. Nakon peroralne primjene ambrisentan postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) oko 1,5 h nakon primjene doze i natašte i nakon obroka. C_{max} i površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu (AUC) povisuju proporcionalno dozu u terapijskom rasponu doza. Stanje dinamičke ravnoteže se općenito postiže nakon 4 dana uzastopne primjene lijeka.

U ispitivanju utjecaja hrane zdravi dobrovoljci primali su ambrisentan natašte i nakon obroka bogatog mastima; C_{max} je bio smanjen za 12% dok je AUC ostao nepromijenjen. Ovo smanjenje vršne koncentracije nije klinički značajno te se ambrisentan može uzimati neovisno o obroku.

Distribucija

Ambrisentan se u visokoj mjeri veže na proteine plazme. U *in vitro* testovima vezanje ambrisentana na proteine plazme prosječno je iznosilo 98,8% i bilo je neovisno o koncentracijama u rasponu od 0,2 - 20 mikrograma/ml. Ambrisentan se prvenstveno veže na albumin (96,5%), a u manjoj mjeri na alfa₁-kiseli glikoprotein.

Raspodjela ambrisentana u eritrocite je mala; srednji omjer distribucije između krvi i plazme iznosi 0,57 za muškarce i 0,61 za žene.

Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidski ERA (derivat propionatne kiseline).

Glukuronidacija do ambrisentan-glukuronida (13%) se odvija putem nekoliko izoenzima uridil-glukuronid transferaza - UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S). Ambrisentan se također metabolizira oksidativnim metabolizmom uglavnom putem CYP3A4, a manje putem CYP3A5 i CYP2C19 do 4-hidroksimetil ambrisentana (21%), koji se potom metabolizira glukuronidacijom do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5%). Afinitet vezanja 4-hidroksimetil ambrisentana za humani endotelinski receptor je 65 puta manja od afiniteta ambrisentana. Stoga se pri koncentracijama zabilježenim u plazmi (oko 4% izvornog ambrisentana), od 4-hidroksimetil ambrisentana ne očekuje doprinos farmakološkoj aktivnosti ambrisentana.

In vitro podaci pokazuju da je ambrisentan u koncentraciji od 300 μ M uzrokovao manje nego 50%-tnu inhibiciju UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) te enzima citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). *In vitro*, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama ne inhibira humane prijenosnike, uključujući Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ni NTCP. Osim toga, ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina MRP2, P-gp ni BSEP na štakorskim hepatocitima. Sveukupno, *in vitro* podaci ukazuju da ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama (C_{max} u plazmi do 3,2 μ M) ne bi trebao imati učinak na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, na enzime citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 niti na transport putem BSEP-a, BCRP-a, Pgp-a, MRP2, OATP1B1/3 ili NTCP-a.

Ispitivan je učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku i farmakodinamiku pojedinačne doze varfarina (25 mg), mjerenu PV-om i INR-om, na 20 zdravih dobrovoljaca. Ambrisentan nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina. Slično tome, niti varfarin ne utječe na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak sedmodnevne primjene sildenafil (20 mg triput dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, kao i učinak sedmodnevne primjene ambrisentana (10 mg dnevno) na farmakokinetiku sildenafil, ispitivan je na 19 zdravih dobrovoljaca. Osim 13%-tnog povećanja C_{max} za sildenafil pri istovremenoj primjeni ambrisentana, nisu zabilježene druge promjene farmakokinetičkih karakteristika sildenafil, N-dezmetil-sildenafil i ambrisentana. Blagi porast C_{max} za sildenafil se ne smatra klinički značajnim (vidjeti dio 4.5).

Učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze tadalafil, kao i učinak stanja dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, ispitivan je na 23 zdrava dobrovoljca. Ambrisentan nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku tadalafil. Slično tome, niti tadalafil nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak ponavljanih doza ketokonazola (400 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze od 10 mg ambrisentana, ispitivan je na 16 zdravih dobrovoljaca. Izloženost ambrisentanu mjerena kao $AUC_{(0-\infty)}$ odnosno C_{max} porasla je za 35% odnosno za 20%. Nije vjerojatno da ova promjena izloženosti bude od kliničkog značaja, te se stoga ambrisentan može primjenjivati istovremeno s ketokonazolom.

U zdravih dobrovoljaca je ispitivan učinak ponavljajućeg doziranja ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (5 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže, i učinke ponavljajućeg doziranja ambrisentana (5 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Kod primjene višekratnih doza ciklosporina A, C_{max} ambrisentana povećana je 48%, a $AUC_{(0-\tau)}$ 121%. Na temelju tih promjena, doza ambrisentana treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno kada je u istovremenoj primjeni sa ciklosporinom A (vidjeti dio 4.2). Međutim, višekratne doze ambrisentana nisu imale relevantan klinički značaj na izloženost ciklosporinu A, te nije sigurna potreba prilagodbe doze ciklosporina A.

Na zdravim dobrovoljcima istraživani su učinci jedne i ponovljenih doza rifampicina (600 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (10 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon početnih doza rifampicina pronađen je prolazni porast $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentana (121% u prvj i 116% nakon druge doze rifampicina), vjerojatno zbog inhibicije OATP od strane rifampicina. Međutim, nakon višekratne primjene doza rifampicina nije bilo klinički značajnog utjecaja na izloženost ambrisentanu do dana 8. Bolesnike na terapiji ambrisentanom trebalo bi na početku liječenja rifampicinom pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinak ponavljanih doza ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina je proučavan na 15 zdravih dobrovoljaca. Višestruke doze ambrisentana rezultirale su blagim povećanjem AUC_{0-kraj} i vršnih koncentracija te 29%-nim povećanjem C_{max} za digoksin. Povećanje izloženosti digoksinu primijećeno u prisustvu višekratnog doziranja ambrisentana se ne smatra klinički značajnim, te nije sigurna potreba prilagodbe doze digoksina (vidjeti dio 4.5).

Ispitivan je utjecaj 12-dnevne primjene ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol (35 μ g) i noretindron (1 mg) na zdravim dobrovoljkama. Uočeno je blago smanjenje C_{max} za 8 % te $AUC_{(0-\infty)}$ za 4 % kod etinilestradiola i povećanje C_{max} za 13% te $AUC_{(0-\infty)}$ za 14% kod noretindrona. Ove promjene u izloženosti etinilestradiolu i noretindronu su male i ne očekuje se da budu klinički značajne (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ambrisentan i njegovi metaboliti se eliminiraju prvenstveno putem žuči, nakon metaboliziranja u jetri i/ili izvan nje. Otprilike 22% peroralno primijenjene doze nađeno je u urinu, od čega je 3,3% neizmijenjeni ambrisentan. Poluvrijeme eliminacije u plazmi u ljudi iznosi od 13,6 do 16,5 sati.

Posebne populacije

Temeljem rezultata analize farmakokinetike u populaciji zdravih dobrovoljaca i bolesnika s PAH-om, starosna dob i spol ne utječu značajno na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ambrisentan se značajno ne metabolizira niti se uklanja bubregom (izlučuje). U analizama populacijske farmakokinetike, klirens kreatinina se pokazao statistički značajnom kovarijansom koja utječe na oralni klirens ambrisentana. Veličina smanjenja oralnog klirensa je umjerena (20-40%) u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem, pa prema tome vjerojatno nije od kliničkog značaja. Ipak se preporučuje oprez pri primjeni kod bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Glavni putevi metaboliziranja ambrisentana su glukuronidacija i oksidacija, te poslije eliminacija putem žuči. Stoga se očekuje da bi oštećenje jetre moglo dovesti do povećanja izloženosti ambrisentanu (C_{max} i AUC). U analizama populacijske farmakokinetike, smanjenje oralnog klirensa se pokazalo proporcionalno vrijednostima bilirubina. Međutim, jačina učinka bilirubina je umjerena (u usporedbi s tipičnim bolesnikom s bilirubinom od 0,6 mg/dl, bolesnik s povišenim bilirubinom od 4,5 mg/dl će imati otprilike 30% manji oralni klirens ambrisentana). Farmakokinetika ambrisentana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (sa ili bez ciroze), nije ispitivana. Stoga se ne preporučuje uvođenje ambrisentana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim porastom jetrenih aminotransferaza ($>3 \times$ GGN) (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Obzirom na primarni farmakološki učinak skupine, jedna velika doza ambrisentana (tj. predoziranje), mogla bi sniziti arterijski tlak i prouzročiti hipotenziju i simptome vezane uz vazodilataciju.

Ambrisentan se nije pokazao kao inhibitor transporta žučnih kiselina ili kao uzrok simptomatske hepatotoksičnosti.

Tijekom kronične primjene ambrisentana, zamijećene su upala i promjene epitela sluznice nosne šupljine u glodavaca, pri izloženosti koje su bile ispod terapijskih razina u ljudi. U pasa su zapaženi blagi upalni odgovori pri 20 puta većoj izloženosti od one u bolesnika.

Hiperplazija nosne kosti i etmoida je zamijećena u nosnoj šupljini štakora koji su primali ambrisentan pri izloženosti razinama 3 puta većim od kliničkog AUC. Hiperplazija nosne kosti nije primijećena kod primjene ambrisentana u miševa ili pasa. Prema dosadašnjim iskustvima s drugim tvarima, promjene kosti nosne školjke su uobičajeni odgovor na upalu nosne sluznice u štakora.

U *in vitro* ispitivanjima na kulturi stanica sisavaca, visoke doze ambrisentana su se pokazale klastogene. Nisu nađeni dokazi mutagenog ili genotoksičnog potencijala ambrisentana na bakterije ili u dva *in vivo* ispitivanja na glodavcima.

U dvogodišnjim oralnim ispitivanjima na štakorima i miševima nije nađen dokaz kancerogenog potencijala. Pronađen je mali porast fibroadenoma mliječne žlijezde (benigni tumor) kod mužjaka štakora samo pri najvišim dozama. Sistemska izloženost ambrisentanu kod mužjaka štakora pri toj dozi (temeljeno na AUC u stanju dinamičke ravnoteže) bila je 6 puta veća od one postignute pri kliničkoj dozi od 10 mg/dan.

Atrofija tubula u testisu, katkad povezana s aspermijom, nađena je u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih oralnih doza i ispitivanjima plodnosti na mužjacima štakora i miševa bez sigurnosnih granica. Promjene u testisu se nisu u potpunosti povukle tijekom perioda praćenja bez primjene lijeka. Međutim, testikularne promjene nisu nađene u ispitivanjima na psima u trajanju do 39 tjedana s izloženošću 35 puta većom od one u ljudi temeljene na AUC. Nije bilo učinaka ambrisentana na pokretljivost spermija mužjaka štakora pri svim ispitivanim dozama (do 300 mg/kg/dan). Malo (<10%) smanjenje postotka morfološki normalnih spermija zabilježeno je pri dozi 300 mg/kg/dan ali ne pri dozi 100 mg/kg/dan (>9 puta kliničke izloženosti pri 10 mg/dan). Učinak ambrisentana na plodnost muškaraca nije poznat.

Ambrisentan je teratogen za štakore i kuniće. Pri svim testiranim dozama su zabilježene abnormalnosti donje čeljusti, jezika i/ili nepca. Uz to je u ispitivanju na štakorima opažena povećana incidencija defekata interventrikularnog septuma, abnormalnosti medijastinalnih i abdominalnih krvnih žila, abnormalnosti štitnjače i timusa, osifikacije sfenoidne kosti i smještaja umbilikalne arterije na lijevoj strani mokraćnog mjehura umjesto na desnoj strani. Teratogenost je pretpostavljeni učinak skupine antagonista endotelinskih receptora.

Primjena ambrisentana na ženkama štakora tijekom kasne trudnoće i laktacije uzrokovala je štetne događaje u vidu promjena u ponašanju majke, smanjenja preživljenja mladunčadi i poremećaja reproduktivne sposobnosti potomstva (uz nalaz smanjenih testisa na nekropsiji), pri izloženosti 3 puta AUC pri maksimalno preporučenoj dozi za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (djelomično hidrolizirani)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
makrogol / PEG 3350
lecitin (soja) (E322)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od PVC/PVDC/aluminijske folije.

Pakiranja s 10x1 ili 30x1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivima na jedinične doze. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. travnja 2008.
Datum posljednje obnove: 24. travnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadržava 10 mg ambrisentana.

Pomoćna() tvar(i) s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži približno 90 mg laktoze (u obliku hidrata), približno 0,25 mg lecitina (soja) (E322) i približno 0,45 mg boje *Allura red AC Aluminium Lake* (E129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tamno ružičaste, ovalne, konveksne, filmom obložene tablete s utisnutim 'GS' na jednoj i 'KE3' na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Volibris je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) u funkcionalni razred II do III, što uključuje i primjenu u kombiniranom liječenju (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost je pokazana u idiopatskom PAH-u (IPAH) i u PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Monoterapija ambrisentanom

Volibris se uzima peroralno u početnoj dozi od 5 mg jednom na dan, koja se može povećati na 10 mg na dan, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Ambrisentan u kombinaciji s tadalafilom

Kada se primjenjuje u kombinaciji s tadalafilom, dozu lijeka Volibris treba titrirati do 10 mg jednom na dan.

U ispitivanju AMBITION, bolesnici su primali 5 mg ambrisentana na dan tijekom prvih 8 tjedana, nakon čega se doza titrira do 10 mg, ovisno o podnošljivosti (vidjeti dio 5.1). Kod primjene u kombinaciji s tadalafilom, liječenje bolesnika započelo je dozom od 5 mg ambrisentana i 20 mg tadalafila. Ovisno o podnošljivosti, doza tadalafila se povećala na 40 mg nakon 4 tjedna, a doza ambrisentana na 10 mg nakon 8 tjedana. To je provedeno u više od 90% bolesnika. Doze su se mogle i smanjiti ovisno o podnošljivosti.

Ograničeni broj podataka upućuje da nagli prekid liječenja ambrisentanom nije povezan s ponovnim pogoršanjem PAH-a.

Kada se daje zajedno sa ciklosporinom A, doza ambrisentana ne smije prelaziti 5 mg jednom dnevno, a bolesnikovo stanje treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Postoji ograničeno iskustvo primjene ambrisentana u pojedinaca s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min); terapiju treba započeti oprezno u ovoj podskupini, a naročito treba paziti ako se doza ambrisentana poveća na 10 mg.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Primjena ambrisentana nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre (sa ili bez ciroze). Za očekivati je da bi oštećenje jetre moglo povećati izloženost ambrisentanu (C_{max} i AUC) jer su glavni putevi metaboliziranja ambrisentana glukuronidacija i oksidacija s naknadnom eliminacijom putem žuči. Zbog toga se terapija ambrisentanom ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim povišenjem jetrenih aminotransferaza (više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (>3 x GGN); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ambrisentana u djece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Preporučuje se tabletu progutati cijelu, a može se uzeti sa ili bez hrane. Preporučuje se ne lomiti, drobiti ni žvakati tabletu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

U žena reproduktivne dobi, koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Teško oštećenje jetre (sa ili bez ciroze) (vidjeti dio 4.2).

Početna vrijednost jetrenih aminotransferaza (aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT)) >3 x GGN (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Idiopatska plućna fibroza (IPF) sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ambrisentan nije ispitivan u dovoljnog broja bolesnika da bi se utvrdio omjer koristi i rizika u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda I prema SZO-u.

Djelotvornost ambrisentana kao monoterapije nije utvrđena u bolesnika s PAH-om funkcionalnog razreda IV prema SZO-u. Ukoliko dođe do pogoršanja kliničkog stanja, treba razmisliti o primjeni (npr. epoprostenola) kao preporučene terapije ovog teškog stadija bolesti.

Jetrena funkcija

Plućna arterijska hipertenzija je povezana s abnormalnostima jetrene funkcije. Zapaženi su slučajevi koji odgovaraju autoimunom hepatitisu, uključujući moguće egzacerbacije podležeg autoimunog hepatitisa, oštećenje jetre i porast jetrenih enzima potencijalno vezan uz liječenje ambrisentanom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Stoga je potrebno prekontrolirati vrijednosti jetrenih aminotransferaza (AST i ALT) prije uvođenja ambrisentana te liječenje ne treba započinjati u bolesnika u kojih su početne vrijednosti ALT i/ili AST >3xGGN (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je pratiti znakove oštećenja jetre kod bolesnika te se preporučuje određivanje AST i ALT jednom mjesečno. Ukoliko se zabilježi trajno, neobjašnjeno, klinički značajno povišenje AST i/ili ALT ili je ono praćeno kliničkim znakovima i simptomima jetrenog oštećenja (npr. žutica), terapiju ambrisentanom treba prekinuti.

U bolesnika bez kliničkih simptoma oštećenja jetre ili žutice, ponovno uvođenje ambrisentana se može razmotriti po normalizaciji vrijednosti jetrenih enzima. Preporučuje se konzultirati hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

Smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita povezano je s primjenom antagonista endotelinskih receptora, pa tako i ambrisentana. Većina takvih događaja je zabilježena tijekom prva 4 tjedna liječenja, nakon čega je došlo do stabilizacije vrijednosti hemoglobina. Srednje smanjenje od početne vrijednosti (u rasponu od 0,9 do 1,2 g/dl) u koncentracijama hemoglobina održalo se do 4 godine u liječenju ambrisentanom u dugoročnim otvorenim produžecima pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika s klinički značajnom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja ambrisentanom. Preporučuje se kontrola vrijednosti hemoglobina i/ili hematokrita za vrijeme liječenja ambrisentanom, npr. nakon 1. i 3. mjeseca, te potom periodički, u skladu s kliničkom praksom. Ukoliko se zapazi klinički značajno smanjenje koncentracija hemoglobina ili hematokrita, a drugi su uzroci isključeni, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom, incidencija anemije bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 15%) u odnosu na incidenciju anemije kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (7% odnosno 11%).

Retencija tekućine

Tijekom primjene antagonista endotelinskih receptora (ERA, engl. *endothelin receptor antagonist*), uključujući i ambrisentan, primijećena je pojava perifernih edema. Tijekom kliničkih ispitivanja, većina je perifernih edema bila blaga do umjerena, ali oni mogu biti češći i teži u bolesnika u dobi \geq 65 godina. Periferni edemi prijavljeni su češće pri primjeni ambrisentana u dozi od 10 mg u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pojave retencije tekućine unutar nekoliko tjedana od početka primjene ambrisentana, koji su u nekoliko slučajeva zahtijevali primjenu diuretika ili hospitalizaciju zbog retencije tekućine ili dekompenziranog zatajenja srca. Prethodno volumno preopterećenje potrebno je adekvatno klinički liječiti prije početka terapije ambrisentanom.

Ukoliko se razvije klinički značajna retencija tekućine za vrijeme terapije ambrisentanom, sa ili bez posljedičnog porasta tjelesne težine, potrebna je daljnja procjena kako bi se utvrdio razlog, npr. primjena ambrisentana ili podležeg zatajenja srca, te razmotriti potrebu specifičnog liječenja ili prekida terapije ambrisentanom. Kada se ambrisentan primjenjivao u kombinaciji s tadalafilom,

incidencija perifernog edema bila je povećana (učestalost štetnog događaja: 45%) u odnosu na incidenciju perifernog edema kada su se ambrisentan i tadalafil primjenjivali u monoterapiji (38% odnosno 28%). Periferni edem najčešće se javljao unutar prvih mjesec dana nakon početka liječenja.

Žene reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Volibris se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. U slučaju dvojbe o primjeni pojedinih metoda kontracepcije, predlaže se konzultacija ginekologa. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Plućna venookluzivna bolest

Tijekom primjene vazodilatirajućih lijekova, kao što su antagonisti endotelinskih receptora, kod bolesnika sa plućnom venookluzivnom bolesti zabilježeni su slučajevi plućnog edema. Posljedično, ako bolesnici s PAH-om razviju akutni plućni edem tijekom terapije ambrisentanom, treba se uzeti u obzir mogućnost postojanja plućne venookluzivne bolesti.

Istovremena terapija drugim lijekovima

Bolesnike na terapiji ambrisentanom potrebno je pažljivo pratiti na početku terapije rifampicinom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Pomoćne tvari

Volibris tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze, ne bi trebali upotrebljavati ovaj lijek.

Volibris tablete sadrže azo-boju Allura red AC Aluminium Lake (E129), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Volibris tablete sadrže lecitin koji se dobiva iz soje. Ako je bolesnik preosjetljiv na soju, ambrisentan se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ambrisentan ne inhibira niti inducira enzime faze I ili II metabolizma lijekova u klinički značajnim koncentracijama u *in vitro* i *in vivo* nekliničkim ispitivanjima, što sugerira malu sposobnost ambrisentana u mijenjanju svojstva lijekova koji se metaboliziraju na ovaj način.

Sposobnost ambrisentana da inducira aktivnost CYP3A4 je ispitivana u zdravih dobrovoljaca, a rezultati upućuju na zaključak da ambrisentan nema učinka na indukciju izoenzima CYP3A4.

Ciklosporin A

Istovremena primjena ambrisentana i ciklosporina A u stanju dinamičke ravnoteže prouzročila je dvostruko povišenu izloženost ambrisentanu u zdravih dobrovoljaca. To je vjerojatno posljedica inhibicije transportera i metaboličkih enzima uključenih u farmakokinetiku ambrisentana od strane ciklosporina A. Stoga, doza ambrisentana kod istovremene upotrebe sa ciklosporinom A treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2). Višekratne doze ambrisentana nemaju učinak na izloženost ciklosporinu A te nema potrebe za prilagodbom doze ciklosporina A.

Rifampicin

Istovremena primjena s rifampicinom (inhibitor polipeptida koji transportira organske anione [OATP], snažni induktor CYP3A i 2C19, i induktor P-gp i uridin-difosfo-glukuronoziltransferaze [UGT]) je

bila povezana sa prolaznim (približno 2 puta) povećanjem izloženosti ambrisentanu nakon početnih doza kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, do dana 8, uporaba rifampicina u stanju dinamičke ravnoteže nije imala klinički značajan učinak na izloženost ambrisentanu. Bolesnike na terapiji ambrisentanom se treba pažljivo pratiti na početku terapije s rifampicinom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Inhibitori fosfodiesteraze

Istovremena primjena ambrisentana i inhibitora fosfodiesteraze kao što su sildenafil ili tadalafil (oba supstrati CYP3A4) u zdravih dobrovoljaca nije značajno utjecala na farmakokinetiku inhibitora fosfodiesteraze ili ambrisentana (vidjeti dio 5.2).

Drugi ciljani lijekovi za PAH

Djelotvornost i sigurnost ambrisentana pri njegovoj istovremenoj primjeni s drugim lijekovima za PAH (npr. prostanoidima i stimulatorima topljive gvanilat ciklaze) nije se specifično ispitala u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). S obzirom na poznate podatke o biotransformaciji, ne očekuju se specifične interakcije sa stimulatorima topljive gvanilat ciklaze ni prostanoidima (vidjeti dio 5.2). Međutim, nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s tim lijekovima. Stoga se u slučaju njihove istovremene primjene preporučuje oprez.

Oralni kontraceptivi

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 10 mg jednom dnevno nije pokazala značajan utjecaj na farmakokinetiku jedne doze kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol ili noretindron (vidjeti dio 5.2). Temeljem ovog farmakokinetičkog ispitivanja ne očekuje se značajan utjecaj ambrisentana na izloženost kontraceptivima koji sadrže estrogene ili progestagene.

Varfarin

Ambrisentan nije imao učinka na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže i antikoagulantnu aktivnost varfarina u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima (vidjeti dio 5.2). Također nije utvrđen klinički značajan učinak varfarina na farmakokinetiku ambrisentana. Uz to, u bolesnika ambrisentan sveukupno nije imao učinak na tjednu dozu antikoagulansa varfarinskog tipa, kao ni na protrombinsko vrijeme (PV) i internacionalni normalizirani omjer (INR).

Ketokonazol

Primjena ketokonazola (snažni inhibitor CYP3A4) u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultirala klinički značajnim povećanjem izloženosti ambrisentanu (vidjeti dio 5.2).

Učinak ambrisentana na prijenosnike ksenobiotika

In vitro, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama nema inhibitorni učinak na humane prijenosnike, uključujući P-glikoprotein (Pgp), protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP, engl. *breast cancer resistance protein*), protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (MRP2, engl. *multi-drug resistance related protein 2*), pumpu za izlučivanje žučnih soli (BSEP, engl. *bile salt export pump*), polipeptide koji transportiraju organske anione (OATP1B1 i OATP1B3, engl. *organic anion transporting polypeptide*) i o natriju ovisni kotransportni polipeptid za taurokolat (NTCP, engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentan je supstrat za Pgp-om posredovan efluks.

In vitro ispitivanja na štakorskim hepatocitima također su pokazala da ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina Pgp, BSEP ni MRP2.

Primjena ambrisentana u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina (supstrat Pgp-a) (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Liječenje ambrisentanom se ne smije započeti u žena reproduktivne dobi ukoliko rezultat prethodno učinjenog testa na trudnoću nije negativan i ukoliko žena ne koristi pouzdane metode kontracepcije. Preporučuje se i mjesečno provoditi test na trudnoću tijekom primjene ambrisentana.

Trudnoća

Primjena ambrisentana je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Ispitivanja na životinjama su pokazala da je ambrisentan teratogen. Nema iskustva s primjenom u ljudi.

Žene koje primaju ambrisentan mora se upozoriti na rizik od fetalnih oštećenja, te se u slučaju trudnoće mora započeti s alternativnim oblicima liječenja (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ambrisentan u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje ambrisentana u mlijeku nije ispitivano u životinja. Primjena ambrisentana je stoga kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost muškaraca

U životinja je kronična primjena ERA, uključujući i ambrisentan, povezana s razvojem tubularne atrofije testisa (vidjeti dio 5.3). Iako u ispitivanju ARIES-E nije pronađen jasan dokaz o štetnom djelovanju ambrisentana na brojnost spermija kod dugoročne primjene, kronična primjena ambrisentana je povezana s promjenama u markerima spermatogeneze. Primijećeno je smanjenje koncentracije inhibina B u plazmi i povećanje koncentracije FSH u plazmi. Utjecaj na plodnost muškaraca nije poznat, no ne može se isključiti smanjenje spermatogeneze. Prema kliničkim ispitivanjima, kronična primjena ambrisentana nije povezana s promjenama koncentracije testosterona u plazmi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ambrisentan malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju prosuđivanje te motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava uzrokovanih primjenom ambrisentana (poput hipotenzije, omaglice, astenije i umora) (vidjeti dio 4.8). Prije upravljanja vozilom ili rada sa strojevima, bolesnici moraju znati kako ambrisentan može djelovati na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost ambrisentana ocjenjivala se u monoterapiji i/ili kombiniranoj terapiji u kliničkim ispitivanjima provedenima u više od 1200 bolesnika s PAH-om (vidjeti dio 5.1). Nuspojave identificirane u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 tjedana navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. U nastavku se navode i informacije iz dugoročnijih ispitivanja koja nisu bila kontrolirana placebom (ARIES-E i AMBITION [kombinacija s tadalafilom]). Pri dugoročnom liječenju i primjeni ambrisentana u kombinaciji s tadalafilom nisu identificirane nikakve prethodno nepoznate nuspojave. Sigurnosni profil pri dugotrajnijem praćenju u nekontroliranim ispitivanjima (prosječno praćenje 79 tjedana) bio je sličan onom opaženom u kratkotrajnim ispitivanjima. Prikazani su i podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja.

Najčešće primijećene nuspojave kod primjene ambrisentana bile su periferni edem, retencija tekućine i glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu). Veća doza (10 mg) se povezivala s većom incidencijom spomenutih nuspojava, a periferni je edem češće bio teži u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za nuspojave ovisne o dozi, kategorija učestalosti odražava višu dozu ambrisentana. Kategorije učestalosti ne uključuju druge čimbenike kao što su trajanje ispitivanja, već postojeće bolesti i karakteristike bolesnika na početku uključivanja u ispitivanje. Učestalost štetnih događaja temeljenih na iskustvima kliničkih ispitivanja ne odražavaju nužno učestalost nuspojava koje se susreću tijekom uobičajene kliničke prakse. Nuspojave unutar skupine iste učestalosti navedene su u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

	Ambrisentan (ARIES-C i nakon stavljanja lijeka u promet)	Ambrisentan (AMBITION i ARIES-E)	Kombinacija s tadalafilom (AMBITION)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
anemija (snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti hematokrita)	često ¹	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, osip, svrbež)	manje često	često	često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
glavobolja (uključujući sinusnu glavobolju i migrenu)	vrlo često ²	vrlo često	vrlo često
omaglica	često ³	vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji oka</i>			
zamagljen vid, oštećenje vida	nepoznato ⁴	često	često
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
tinitus	NP	NP	često
iznenadan gubitak sluha	NP	NP	manje često
<i>Srčani poremećaji</i>			
zatajenje srca	često ⁵	često	često
palpitacije	često	vrlo često	vrlo često

<i>Krvožilni poremećaji</i>			
hipotenzija	često ³	često	često
navale crvenila	često	često	vrlo često
sinkopa	manje često ³	često	često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			
epistaksa	često ³	često	često
dispneja	često ^{3,6}	vrlo često	vrlo često
kongestija gornjih dišnih putova (npr. nosa, sinusa), sinusitis, nazofaringitis, rinitis	često ⁷		
nazofaringitis		vrlo često	vrlo često
sinusitis, rinitis		često	često
kongestija nosa		vrlo često	vrlo često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
mučnina, povraćanje, proljev	često ³		
mučnina		vrlo često	vrlo često
povraćanje		često	vrlo često
proljev		vrlo često	vrlo često
bol u abdomenu	često	često	često
konstipacija	često	često	često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4)	manje često ^{3,8}	NP	NP
autoimuni hepatitis (vidjeti dio 4.4)	manje često ^{3,8}	NP	NP
porast vrijednosti jetrenih transaminaza	često ³	NP	NP
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
osip	NP	često ⁹	vrlo često ⁹
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
periferni edem, retencija tekućine	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol/nelagoda u prsnom košu	često	često	vrlo često
astenija	često ³	često	često

umor	često ³	vrlo često	vrlo često
------	--------------------	------------	------------

NP – nije prijavljeno

¹ vidjeti dio 'Opis odabranih nuspojava'

² učestalost glavobolja je veća pri primjeni 10 mg ambrisentana

³ podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja i učestalost temeljena na iskustvu iz placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja

⁴ podaci dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja

⁵ većina prijavljenih slučajeva zatajenja srca bila je povezana s retencijom tekućine. Podaci su dobiveni tijekom rutinskog farmakovigilancijskog praćenja, učestalost je temeljena na statističkom modeliranju podataka iz placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja

⁶ slučajevi pogoršanja dispneje nepoznate etiologije, zabilježeni su kratko nakon početka terapije ambrisentanom

⁷ incidencija nazalne kongestije bila je ovisna o dozi tijekom terapije ambrisentanom

⁸ prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa, uključujući slučajeve egzacerbacije autoimunog hepatitisa, i oštećenje jetre tijekom terapije ambrisentanom

⁹ osip uključuje eritemski osip, generalizirani osip, papularni osip i pruritički osip

Opis odabranih nuspojava

Snižene vrijednosti hemoglobina

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi anemije koja je zahtijevala transfuziju krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). Učestalost snižavanja hemoglobina (anemija) je bila veća pri primjeni 10 mg ambrisentana. Tijekom 12 tjedana placebom kontrolirane faze 3 kliničkih ispitivanja, srednja vrijednost koncentracije hemoglobina za bolesnike u grupi na ambrisentanu se smanjila (smanjenje za 0,83 g/dl), a zamijećena je već u četvrtom tjednu ispitivanja; srednje vrijednosti odstupanja od osnovne vrijednosti su se stabilizirale tijekom sljedećih 8 tjedana. Ukupno 17 bolesnika (6,5%) u grupi liječenoj ambrisentanom je imalo zabilježen pad hemoglobina $\geq 15\%$ od početne vrijednosti, što je bilo ispod donje granice normale.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema iskustava u bolesnika s PAH-om s primjenom doza ambrisentana viših od 10 mg dnevno. U zdravih dobrovoljaca, primjena pojedinačne doze od 50 i 100 mg (5 i 10 puta više od maksimalne preporučene doze), bila je povezana s glavoboljom, crvenilom uz osjećaj vrućine, omaglicom, mučninom i nazalnom kongestijom.

Obzirom na mehanizam djelovanja, predoziranje ambrisentanom može potencijalno rezultirati i hipotenzijom (vidjeti dio 5.3). U slučaju izražene hipotenzije može se ukazati potreba za aktivnom kardiovaskularnom potporom. Nema specifičnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihipertenzivi, ostali antihipertenzivi: ATK oznaka: C02KX02

Mehanizam djelovanja

Ambrisentan je peroralno aktivni, antagonist endotelinskih receptora selektivan za endotelin A (ET_A) receptor, iz skupine propanoatne kiseline. Endotelin igra značajnu ulogu u patofiziologiji PAH-a.

- Ambrisentan je potentan (K_i 0,016 nM) i visoko selektivan ET_A antagonist (približno 4000 puta selektivniji za ET_A u usporedbi s ET_B).
- Ambrisentan blokira ET_A podvrstu receptora, smještenu uglavnom na glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i kardiomiocitima. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju sustava drugog glasnika, koja bi rezultirala vazokonstrikcijom i proliferacijom glatkih mišićnih stanica.
- Zbog selektivnosti ambrisentana za ET_A receptore u odnosu na ET_B receptore, očekuje se održano stvaranje vazodilatatora – dušikovog oksida i prostaciklina, posredovano ET_B receptorima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, placebom kontrolirana ključna ispitivanja faze 3 (ARIES-1 i 2). ARIES-1 je uključilo 201 bolesnika i uspoređivalo je ambrisentan od 5 mg i 10 mg s placebom. ARIES-2 je provedeno na 192 bolesnika, a uspoređivan je ambrisentan od 2,5 mg i 5 mg s placebom. U oba ispitivanja ambrisentan je pridodan suportivnim/postojećim lijekovima, koji su mogli uključivati kombinaciju digoksina, antikoagulansa, diuretika, kisika i vazodilatatora (blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori). Uključeni bolesnici su bolovali od IPAH-a ili PAH-a povezanog s bolešću vezivnog tkiva (PAH-CTD). Većina bolesnika je imala simptome funkcionalnog razreda II (38,4%) ili III (55,0%) prema SZO-u. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s prethodno postojećom bolešću jetre (ciroza ili klinički značajno povišene aminotransferaze), kao ni bolesnici na drugoj ciljanoj terapiji za PAH (npr. prostanoidima). U ovom ispitivanju nisu procjenjivani hemodinamski pokazatelji.

Primarni ishod ispitivanja definiran za fazu 3 ispitivanja, bio je poboljšanje podnošenja napora procijenjeno nakon 12 tjedana testom šestominutnog hoda (6MWD; engl. *6 minute walk distance*) promjenom u odnosu na ishodišne vrijednosti. U oba ispitivanja liječenje ambrisentanom je rezultiralo značajnim poboljšanjem 6MWD za svaku od ispitivanih doza ambrisentana.

Placebom prilagođeno poboljšanje srednjeg 6MWD u 12-tom tjednu, u usporedbi s početnim je iznosilo 30,6 m (95% CI: 2,9 do 58,3; p=0,008) u ispitivanju ARIES-1, i 59,4 m (95% CI: 29,6 do 89,3; p<0,001) u ARIES-2, za grupe ispitanika na 5 mg ispitivanog lijeka. Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD u 12-tom tjednu, u bolesnika na 10 mg u ARIES-1 je iznosilo 51,4 m (95% CI: 26,6 do 76,2; p<0,001).

Provedena je i predviđena kombinirana analiza faze 3 (ARIES-C). Placebom prilagođeno srednje poboljšanje 6MWD je iznosilo 44,6 m (95% CI: 24,3 do 64,9; p<0,001) za dozu od 5 mg, a 52,5 m (95% CI: 28,8 do 76,2; p<0,001) za dozu od 10 mg.

U ARIES-2, ambrisentan je (grupa s kombiniranom dozom) značajno usporio vrijeme do nastupa kliničkog pogoršanja PAH-a u odnosu na placebo (p<0,001), omjer hazarda je pokazao 80% smanjenje (95% CI: 47% do 92%). Mjereni su: smrt, transplantacija pluća, hospitalizacija zbog PAH-a, septostomija atrija, dodavanje drugih lijekova za PAH i kriteriji ranog uzmaca. Statistički značajan porast (3,41 ± 6,96) za skupinu s kombiniranim dozama, u ljestvici tjelesne sposobnosti u 'SF-36 Health Survey', zabilježen je u odnosu na placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005). Liječenje ambrisentanom je dovelo do statistički značajnog poboljšanja u 'Borg Dyspnea Index' (BDI) u 12-tom tjednu (placebo prilagođen BDI -1,1 (95% CI: -1,8 do -0,4; p=0,019; skupina kombiniranih doza).

Dugoročni podaci

Bolesnici uključeni u ARIES-1 i 2 su mogli biti uključeni u dugoročno otvoreno, produženo ispitivanje ARIES E (n=383). Kombinirana srednja vrijednost izloženosti bila je oko 145 ± 80 tjedana,

a maksimalna izloženost bila je oko 295 tjedana. Glavni primarni ishodi ovog ispitivanja bili su incidencija i težina štetnih događaja povezanih s dugotrajnom izloženosti ambrisentanu, uključujući i serumske vrijednosti pretraga funkcije jetre. Rezultati o sigurnosti zamijećeni pri dugotrajnoj izloženosti ambrisentanu u ovom ispitivanju bili su općenito u skladu s rezultatima zamijećenima u 12-tjednim, placebo kontroliranim ispitivanjima.

Zapažena vjerojatnost preživljenja za ispitanike koji su primali ambrisentan (skupina kombiniranih doza ambrisentana), nakon 1, 2 odnosno 3 godine je iznosila 93%, 85% odnosno 79%.

U otvorenom ispitivanju (AMB222), ambrisentan je ispitan na 36 bolesnika radi evaluacije incidencije porasta koncentracije serumskih aminotransferaza, u bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju drugim ERA-om zbog abnormalnosti koncentracija aminotransferaza. Tijekom srednjeg razdoblja od 53 tjedna liječenja ambrisentanom niti u jednog uključenog bolesnika nije potvrđen serumski ALT >3xGGN koji bi zahtijevao trajan prekid liječenja. Pedeset posto bolesnika je tijekom tog vremena povisilo primjenjivanu dozu s 5 na 10 mg ambrisentana.

Kumulativna incidencija abnormalnosti serumskih aminotransferaza veća od 3 puta iznad gornje granice normale u fazi 2 i 3 ispitivanja (uključujući i otvorene produžetke ispitivanja), bila je 17 od 483 ispitanika, tijekom izloženosti srednjeg trajanja 79,5 tjedana. To je stopa događaja od 2,3 događaja na 100 bolesnik-godina izloženosti za ambrisentan. U otvorenom dugoročnom produženom ispitivanju ARIES E, dvogodišnji rizik od razvoja povećanih serumskih razina aminotransferaze >3xGGN u bolesnika liječenih ambrisentanom bio je 3,9%.

Ostale kliničke informacije

Zamijećeno je poboljšanje hemodinamskih pokazatelja u bolesnika s PAH-om nakon 12 tjedana (n=29) u fazi 2 ispitivanja (AMB220). Liječenje ambrisentanom je dovelo do porasta srednjeg kardijalnog indeksa, pada srednjeg plućnog arterijskog tlaka i srednje plućne vaskularne rezistencije.

Prijavljeno je smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod terapije ambrisentanom. U 12-tjednim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, srednja vrijednost smanjenja sistoličkog odnosno dijastoličkog krvnog tlaka od početnih vrijednosti pa do kraja terapije bila je 3 mmHg odnosno 4,2 mmHg. Srednje vrijednosti smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka zadržane su do 4 godine liječenja ambrisentanom u dugoročnom otvorenom ispitivanju ARIES E.

Tijekom ispitivanja interakcija lijekova na zdravim dobrovoljcima, nije nađen klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana ili sildenafilila, a kombinacija je bila dobro podnošena. Broj bolesnika koji su primali ambrisentan i sildenafil istovremeno bio je 22 (5,7%) u ARIES-E, te 17 (47%) u AMB222 ispitivanju. Nisu uočeni dodatni sigurnosni problemi u tih bolesnika.

Klinička djelotvornost u kombinaciji s tadalafilom

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje ishoda faze III vođeno događajima (AMB112565/AMBITION) radi ocjenjivanja djelotvornosti početne kombinirane terapije ambrisentom i tadalafilom u odnosu na monoterapiju ambrisentanom ili tadalafilom u 500 prethodno neliječenih bolesnika s PAH-om, koji su bili randomizirani u omjeru 2:1:1. Nijedan bolesnik nije primao samo placebo. Primarna analiza uspoređivala je podatke iz skupine liječene kombiniranom terapijom s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom. Provedene su i potporne usporedbe između skupine koja je primala kombiniranu terapiju i pojedinih skupina liječenih monoterapijom. Sukladno kriterijima ispitivača, u ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa značajnom anemijom, retencijom tekućine ili rijetkim bolestima mrežnice. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su na početku ispitivanja imali vrijednosti ALT-a i AST-a $\geq 2 \times$ GGN.

Na početku ispitivanja, 96% bolesnika prethodno nije primalo nikakvo liječenje specifično za PAH, a medijan vremena od dijagnoze do uključivanja u ispitivanje iznosio je 22 dana. Bolesnici su započeli liječenje ambrisentanom u dozi od 5 mg i tadalafilom u dozi od 20 mg, nakon čega je doza tadalafila

titrirana do 40 mg u 4. tjednu, a doza ambrisentana do 10 mg u 8. tjednu, pod uvjetom da nije bilo nikakvih problema s podnošljivošću. Medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja kombiniranom terapijom bio je dulji od 1,5 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog nastupa događaja kliničkog neuspjeha, koji se definirao kao:

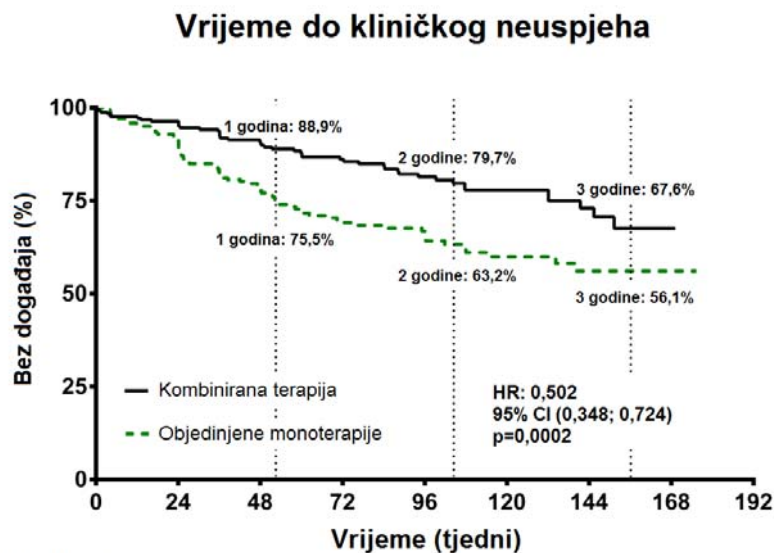
- smrt ili
- hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a
- progresija bolesti
- nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika bila je 54 godine (standardno odstupanje: 15; raspon: 18 do 75 godina). Bolesnici su na početku ispitivanja imali bolest funkcionalnog razreda II (31%) i III (69%) prema SZO-u. Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji (56%), a nakon njega su slijedili PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (37%), PAH povezan s lijekovima i toksinima (3%), korigirana jednostavna prirođena srčana bolest (2%) i HIV (2%). Bolesnici s bolešću funkcionalnog razreda II i III prema SZO-u imali su srednju početnu vrijednost 6MWD od 353 metara.

Mjere ishoda

U usporedbi s objedinjenim podacima iz skupina liječenih monoterapijom, liječenje kombiniranom terapijom smanjilo je rizik od kompozitne mjere ishoda – kliničkog neuspjeha – za 50% (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR]: 0,502; 95% CI: 0,384 – 0,724; $p = 0,0002$) do posljednjeg kontrolnog posjeta [Slika 1 i Tablica 1]. Učinak liječenja temeljio se na smanjenju hospitalizacija za 63% uz kombiniranu terapiju, uspostavljen je rano i bio je održan. Djelotvornost kombinirane terapije s obzirom na primarnu mjeru ishoda bila je konzistentna kada se uspoređivala s pojednom monoterapijom, kao i u podskupinama prema dobi, etničkom podrijetlu, geografskoj regiji i etiologiji (idiopatski PAH/nasljedni PAH i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva). Učinak je bio značajan i za bolesnike s bolešću funkcionalnog razreda II i za one s bolešću funkcionalnog razreda III.

Slika 1



Broj bolesnika pod rizikom:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinacija:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Objed. monoterapije:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Tablica 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Objedinjene monoterapije (N=247)	Monoterapija ambrisentanom (N=126)	Monoterapija tadalafilom (N=121)
Vrijeme do prvog događaja kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)				
Klinički neuspjeh, br. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Omjer hazarda (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	0,0004	0,0045
Sastavnica kompozitne mjere ishoda kao prvi događaj kliničkog neuspjeha (ocijenjen događaj)				
Smrt (bilo koji uzrok)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progresija bolesti	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Nezadovoljavajući dugoročan klinički odgovor	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Vrijeme do prve hospitalizacije zbog pogoršanja PAH-a (ocijenjen događaj)				
Prva hospitalizacija, br. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Omjer hazarda (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-vrijednost, log-rang test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundarne mjere ishoda

Ispitivale su se i sekundarne mjere ishoda:

Tablica 2

Sekundarne mjere ishoda (promjena od početka ispitivanja do 24. tjedna)	Ambrisentan + Tadalafil	Objedinjene monoterapije	Razlika i interval pouzdanosti	p-vrijednost
NT-proBNP (engl. <i>N-terminal proBrain Natriuremic Peptide</i>) (% smanjenja)	-67,2	-50,4	% razlike -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% ispitanika koji su ostvarili zadovoljavajući klinički odgovor u 24. tjednu	39	29	Omjer izgleda 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (metri, medijan vrijednosti promjene)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

Idiopatska plućna fibroza

Provedeno je ispitivanje na 492 bolesnika (ambrisentan N=329, placebo N=163) s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), od kojih je 11% imalo sekundarnu plućnu hipertenziju (SZO skupina 3), no isto je ranije prekinuto kada je utvrđeno da se primarni ishod djelotvornosti neće postići (ispitivanje ARTEMIS-IPF). Devedeset događaja (27%) progresije IPF-a (uključujući hospitalizaciju zbog respiratornih poteškoća) ili smrti je zapaženo u skupini bolesnika na ambrisentanu u odnosu na 28 događaja (17%) u placebo skupini. Stoga je ambrisentan kontraindiciran u liječenju bolesnika s IPF-om sa ili bez sekundarne plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ljudi se ambrisentan brzo apsorbira. Nakon peroralne primjene ambrisentan postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) oko 1,5 h nakon primjene doze i natašte i nakon obroka. C_{max} i površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu (AUC) povisuju proporcionalno dozu u terapijskom rasponu doza. Stanje dinamičke ravnoteže se općenito postiže nakon 4 dana uzastopne primjene lijeka.

U ispitivanju utjecaja hrane zdravi dobrovoljci primali su ambrisentan natašte i nakon obroka bogatog mastima; C_{max} je bio smanjen za 12% dok je AUC ostao nepromijenjen. Ovo smanjenje vršne koncentracije nije klinički značajno te se ambrisentan može uzimati neovisno o obroku.

Distribucija

Ambrisentan se u visokoj mjeri veže na proteine plazme. U *in vitro* testovima vezanje ambrisentana na proteine plazme prosječno je iznosilo 98,8% i bilo je neovisno o koncentracijama u rasponu od 0,2 - 20 mikrograma/ml. Ambrisentan se prvenstveno veže na albumin (96,5%), a u manjoj mjeri na alfa₁-kiseli glikoprotein.

Raspodjela ambrisentana u eritrocite je mala; srednji omjer distribucije između krvi i plazme iznosi 0,57 za muškarce i 0,61 za žene.

Biotransformacija

Ambrisentan je nesulfonamidski ERA (derivat propionatne kiseline).

Glukuronidacija do ambrisentan-glukuronida (13%) se odvija putem nekoliko izoenzima uridil-glukuronid transferaza - UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S). Ambrisentan se također metabolizira oksidativnim metabolizmom uglavnom putem CYP3A4, a manje putem CYP3A5 i CYP2C19 do 4-hidroksimetil ambrisentana (21%), koji se potom metabolizira glukuronidacijom do 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronida (5%). Afinitet vezanja 4-hidroksimetil ambrisentana za humani endotelinski receptor je 65 puta manja od afiniteta ambrisentana. Stoga se pri koncentracijama zabilježenim u plazmi (oko 4% izvornog ambrisentana), od 4-hidroksimetil ambrisentana ne očekuje doprinos farmakološkoj aktivnosti ambrisentana.

In vitro podaci pokazuju da je ambrisentan u koncentraciji od 300 μ M uzrokovao manje nego 50%-tnu inhibiciju UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) te enzima citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). *In vitro*, ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama ne inhibira humane prijenosnike, uključujući Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ni NTCP. Osim toga, ambrisentan nije inducirao ekspresiju proteina MRP2, P-gp ni BSEP na štakorskim hepatocitima. Sveukupno, *in vitro* podaci ukazuju da ambrisentan u klinički značajnim koncentracijama (C_{max} u plazmi do 3,2 μ M) ne bi trebao imati učinak na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, na enzime citokroma P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 niti na transport putem BSEP-a, BCRP-a, Pgp-a, MRP2, OATP1B1/3 ili NTCP-a.

Ispitivan je učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku i farmakodinamiku pojedinačne doze varfarina (25 mg), mjerenu PV-om i INR-om, na 20 zdravih dobrovoljaca. Ambrisentan nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina. Slično tome, niti varfarin ne utječe na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak sedmodnevne primjene sildenafil (20 mg triput dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, kao i učinak sedmodnevne primjene ambrisentana (10 mg dnevno) na farmakokinetiku sildenafil, ispitivan je na 19 zdravih dobrovoljaca. Osim 13%-tnog povećanja C_{max} za sildenafil pri istovremenoj primjeni ambrisentana, nisu zabilježene druge promjene farmakokinetičkih karakteristika sildenafil, N-dezmetil-sildenafil i ambrisentana. Blagi porast C_{max} za sildenafil se ne smatra klinički značajnim (vidjeti dio 4.5).

Učinak stanja dinamičke ravnoteže ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze tadalafil, kao i učinak stanja dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze ambrisentana, ispitivan je na 23 zdrava dobrovoljca. Ambrisentan nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku tadalafil. Slično tome, niti tadalafil nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.5).

Učinak ponavljanih doza ketokonazola (400 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze od 10 mg ambrisentana, ispitivan je na 16 zdravih dobrovoljaca. Izloženost ambrisentanu mjerena kao $AUC_{(0-\infty)}$ odnosno C_{max} porasla je za 35% odnosno za 20%. Nije vjerojatno da ova promjena izloženosti bude od kliničkog značaja, te se stoga ambrisentan može primjenjivati istovremeno s ketokonazolom.

U zdravih dobrovoljaca je ispitivan učinak ponavljajućeg doziranja ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (5 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže, i učinke ponavljajućeg doziranja ambrisentana (5 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ciklosporina A (100-150 mg dva puta dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Kod primjene višekratnih doza ciklosporina A, C_{max} ambrisentana povećana je 48%, a $AUC_{(0-\tau)}$ 121%. Na temelju tih promjena, doza ambrisentana treba biti ograničena na 5 mg jednom dnevno kada je u istovremenoj primjeni sa ciklosporinom A (vidjeti dio 4.2). Međutim, višekratne doze ambrisentana nisu imale relevantan klinički značaj na izloženost ciklosporinu A, te nije sigurna potreba prilagodbe doze ciklosporina A.

Na zdravim dobrovoljcima istraživani su učinci jedne i ponovljenih doza rifampicina (600 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku ambrisentana (10 mg jednom dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon početnih doza rifampicina pronađen je prolazni porast $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentana (121% u prvj i 116% nakon druge doze rifampicina), vjerojatno zbog inhibicije OATP od strane rifampicina. Međutim, nakon višekratne primjene doza rifampicina nije bilo klinički značajnog utjecaja na izloženost ambrisentanu do dana 8. Bolesnike na terapiji ambrisentanom trebalo bi na početku liječenja rifampicinom pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Učinak ponavljanih doza ambrisentana (10 mg) na farmakokinetiku pojedinačne doze digoksina je proučavan na 15 zdravih dobrovoljaca. Višestruke doze ambrisentana rezultirale su blagim povećanjem AUC_{0-kraj} i vršnih koncentracija te 29%-nim povećanjem C_{max} za digoksin. Povećanje izloženosti digoksinu primijećeno u prisustvu višekratnog doziranja ambrisentana se ne smatra klinički značajnim, te nije sigurna potreba prilagodbe doze digoksina (vidjeti dio 4.5).

Ispitivan je utjecaj 12-dnevne primjene ambrisentana (10 mg jednom dnevno) na farmakokinetiku pojedinačne doze oralnih kontraceptiva koji sadržavaju etinilestradiol (35 μ g) i noretindron (1 mg) na zdravim dobrovoljkama. Uočeno je blago smanjenje C_{max} za 8% te $AUC_{(0-\infty)}$ za 4% kod etinilestradiola i povećanje C_{max} za 13% te $AUC_{(0-\infty)}$ za 14% kod noretindrona. Ove promjene u izloženosti etinilestradiolu i noretindronu su male i ne očekuje se da budu klinički značajne (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ambrisentan i njegovi metaboliti se eliminiraju prvenstveno putem žuči, nakon metaboliziranja u jetri i/ili izvan nje. Otprilike 22% peroralno primijenjene doze nađeno je u urinu, od čega je 3,3% neizmijenjeni ambrisentan. Poluvrijeme eliminacije u plazmi u ljudi iznosi od 13,6 do 16,5 sati.

Posebne populacije

Temeljem rezultata analize farmakokinetike u populaciji zdravih dobrovoljaca i bolesnika s PAH-om, starosna dob i spol ne utječu značajno na farmakokinetiku ambrisentana (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Ambrisentan se značajno ne metabolizira niti se uklanja bubregom (izlučuje). U analizama populacijske farmakokinetike, klirens kreatinina se pokazao statistički značajnom kovarijansom koja utječe na oralni klirens ambrisentana. Veličina smanjenja oralnog klirensa je umjerena (20-40%) u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem, pa prema tome vjerojatno nije od kliničkog značaja. Ipak se preporučuje oprez pri primjeni kod bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Glavni putevi metaboliziranja ambrisentana su glukuronidacija i oksidacija, te poslije eliminacija putem žuči. Stoga se očekuje da bi oštećenje jetre moglo dovesti do povećanja izloženosti ambrisentanu (C_{max} i AUC). U analizama populacijske farmakokinetike, smanjenje oralnog klirensa se pokazalo proporcionalno vrijednostima bilirubina. Međutim, jačina učinka bilirubina je umjerena (u usporedbi s tipičnim bolesnikom s bilirubinom od 0,6 mg/dl, bolesnik s povišenim bilirubinom od 4,5 mg/dl će imati otprilike 30% manji oralni klirens ambrisentana). Farmakokinetika ambrisentana u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (sa ili bez ciroze), nije ispitivana. Stoga se ne preporučuje uvođenje ambrisentana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili klinički značajnim porastom jetrenih aminotransferaza ($>3 \times$ GGN) (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Obzirom na primarni farmakološki učinak skupine, jedna velika doza ambrisentana (tj. predoziranje), mogla bi sniziti arterijski tlak i prouzročiti hipotenziju i simptome vezane uz vazodilataciju.

Ambrisentan se nije pokazao kao inhibitor transporta žučnih kiselina ili kao uzrok simptomatske hepatotoksičnosti.

Tijekom kronične primjene ambrisentana, zamijećene su upala i promjene epitela sluznice nosne šupljine u glodavaca, pri izloženosti koje su bile ispod terapijskih razina u ljudi. U pasa su zapaženi blagi upalni odgovori pri 20 puta većoj izloženosti od one u bolesnika.

Hiperplazija nosne kosti i etmoida je zamijećena u nosnoj šupljini štakora koji su primali ambrisentan pri izloženosti razinama 3 puta većim od kliničkog AUC. Hiperplazija nosne kosti nije primijećena kod primjene ambrisentana u miševa ili pasa. Prema dosadašnjim iskustvima s drugim tvarima, promjene kosti nosne školjke su uobičajeni odgovor na upalu nosne sluznice u štakora.

U *in vitro* ispitivanjima na kulturi stanica sisavaca, visoke doze ambrisentana su se pokazale klastogene. Nisu nađeni dokazi mutagenog ili genotoksičnog potencijala ambrisentana na bakterije ili u dvjema *in vivo* ispitivanjima na glodavcima.

U dvogodišnjim oralnim ispitivanjima na štakorima i miševima nije nađen dokaz kancerogenog potencijala. Pronađen je mali porast fibroadenoma mliječne žlijezde (benigni tumor) kod mužjaka štakora samo pri najvišim dozama. Sistemska izloženost ambrisentanu kod mužjaka štakora pri toj dozi (temeljeno na AUC u stanju dinamičke ravnoteže) bila je 6 puta veća od one postignute pri kliničkoj dozi od 10 mg/dan.

Atrofija tubula u testisu, katkad povezana s aspermijom, nađena je u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih oralnih doza i ispitivanjima plodnosti na mužjacima štakora i miševa bez sigurnosnih granica. Promjene u testisu se nisu u potpunosti povukle tijekom perioda praćenja bez primjene lijeka. Međutim, testikularne promjene nisu nađene u ispitivanjima na psima u trajanju do 39 tjedana s izloženošću 35 puta većom od one u ljudi temeljene na AUC. Nije bilo učinaka ambrisentana na pokretljivost spermija mužjaka štakora pri svim ispitivanim dozama (do 300 mg/kg/dan). Malo (<10%) smanjenje postotka morfološki normalnih spermija zabilježeno je pri dozi 300 mg/kg/dan ali ne pri dozi 100 mg/kg/dan (>9 puta kliničke izloženosti pri 10 mg/dan). Učinak ambrisentana na plodnost muškaraca nije poznat.

Ambrisentan je teratogen za štakore i kuniće. Pri svim testiranim dozama su zabilježene abnormalnosti donje čeljusti, jezika i/ili nepca. Uz to je u ispitivanju na štakorima opažena povećana incidencija defekata interventrikularnog septuma, abnormalnosti medijastinalnih i abdominalnih krvnih žila, abnormalnosti štitnjače i timusa, osifikacije sfenoidne kosti i smještaja umbilikalne arterije na lijevoj strani mokraćnog mjehura umjesto na desnoj strani. Teratogenost je pretpostavljeni učinak skupine antagonista endotelinskih receptora.

Primjena ambrisentana na ženkama štakora tijekom kasne trudnoće i laktacije uzrokovala je štetne događaje u vidu promjena u ponašanju majke, smanjenja preživljenja mladunčadi i poremećaja reproduktivne sposobnosti potomstva (uz nalaz smanjenih testisa na nekropsiji), pri izloženosti 3 puta AUC pri maksimalno preporučenoj dozi za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (djelomično hidrolizirani)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
makrogol / PEG 3350
lecitin (soja) (E322)
Allura red AC Aluminium Lake (E129)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od PVC/PVDC/aluminijske folije.

Pakiranja s 10x1 ili 30x1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivima na jedinične doze.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. travnja 2008.
Datum posljednje obnove: 24. travnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

Glaxo Operations UK Ltd
(posluje kao GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107 (c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora dogovoriti sa nacionalnim nadležnim tijelom kontrolirani sistem distribucije i mora implementirati takav program koji će osigurati da svi zdravstveni radnici koji će propisivati (i

gdje je to prikladno; dijeliti) prije propisivanja (i kada je prikladno i u dogovoru sa nacionalnim nadležnim tijelom; podjele) lijeka Volibris dobiju sljedeće:

- Informacije o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka (SPC) i uputu o lijeku)
- Materijale za informiranje zdravstvenih radnika o lijeku Volibris
- Popis za provjeru prije prvog propisivanja lijeka za zdravstvene radnike
- Informacije o postmarketinškom ispitivanju
- Materijali za informiranje bolesnika
- Materijali za informiranje muških partnera bolesnica u reproduktivnoj dobi
- Kartica-podsjetnik za bolesnike
- Formular za dojavu u slučaju trudnoće
- Formular za dojavu o nuspojavama

Informacije za zdravstvene radnike

Informacije za zdravstvene radnike u vezi lijeka Volibris moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

Obveze zdravstvenih radnika vezano uz propisivanje lijeka Volibris:

- Bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu lijeka Volibris.
- Potrebno je pružiti sveobuhvatne savjete i savjetovati bolesnike.
- Potrebno je predati bolesnicima prikladni letak sa informacijama i karticu-podsjetnik za bolesnike.
- Potrebno je razmisliti o izdavanju doze dovoljne za mjesečno (30-dnevno) liječenje kako bi osigurali ponovnu procjenu bolesnika i ključnih rezultata pretraga prije daljnjeg propisivanja lijeka.
- S obzirom da je baza sigurnosnih podataka limitirana, liječnici se potiču da uključuju bolesnike u postmarketinško ispitivanje praćenja.
- Prijaviti svaku sumnju na nuspojavu i slučaj trudnoće.

Volibris je teratogen

- Volibris je kontraindiciran u trudnoći i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije.
- Ženama reproduktivne dobi koje uzimaju Volibris treba objasniti rizik od oštećenja ploda.
- Liječnik treba koristiti smjernice za identificiranje da li je žena u fertilnoj dobi i akcije koje treba poduzeti ukoliko nije siguran.

Za žene reproduktivne dobi:

- Isključiti trudnoću prije početka liječenja i napraviti test na trudnoću svaki mjesec tijekom liječenja.
- Treba savjetovati žene (čak i ako žena ima amenoreju) na korištenje pouzdane kontracepcije tijekom liječenja uključujući i jedan mjesec nakon završetka liječenja.
- Definirati pouzdanu kontracepciju i potrebu za traženjem stručnog mišljenja u slučaju da niste sigurni što je prikladno za pojedinu bolesnicu.
- Ukoliko žena reproduktivne dobi treba promijeniti ili prestati s dosadašnjom metodom kontracepcije, mora obavijestiti liječnika koji propisuje kontracepciju da uzima Volibris.
- Ukoliko žena reproduktivne dobi treba promijeniti ili prestati s dosadašnjom metodom kontracepcije, mora obavijestiti liječnika koji propisuje Volibris
- Bolesnica mora kontaktirati odmah svog liječnika ukoliko sumnja na trudnoću kako bi se započelo s alternativnim liječenjem u slučaju potvrde trudnoće.
- Potrebno je uputiti bolesnicu koja je trudna liječniku specijalistu ili s iskustvom u dijagnostici kongenitalnih poremećaja radi procjene i savjeta.
- Prijaviti sve slučajeve trudnoće koji su se pojavili tijekom liječenja.

Volibris je potencijalno hepatotoksičan

- Kontraindikacija kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (sa ili bez ciroze) i u bolesnika s početnom vrijednošću jetrenih aminotransferaza (AST i/ili ALT) >3 x od gornje granice normale.
- Potrebno je odrediti jetrene aminotransferaze (ALT i/ili AST) prije početka liječenja ambrisentanom.
- Preporučuje se mjesečno praćenje vrijednosti ALT i AST tijekom liječenja.
- Prekinuti liječenje ambrisentanom ukoliko bolesnik razvije trajno, neobjašnjeno, klinički značajno povišenje AST i/ili ALT ili je ono praćeno kliničkim znakovima i simptomima oštećenja jetre (npr. žutica),
- U bolesnika bez kliničkih znakova i simptoma oštećenja jetre ili žutice, ponovno uvođenje ambrisentana se može razmotriti po normalizaciji jetrenih enzima. Preporučuje se konzultirati liječnika hepatologa.

Liječenje lijekom Volibris često utječe na smanjenje hemoglobina i na hematokrit

- U bolesnika s klinički značajnom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja lijekom Volibris.
- Bolesnici koji primaju Volibris trebaju redovno kontrolirati vrijednosti hemoglobina i/ili hematokrita.
- Ukoliko se zapazi klinički značajno smanjenje koncentracija hemoglobina ili hematokrita, a drugi su uzroci isključeni, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja lijekom Volibris.

Liječenje lijekom Volibris može uzrokovati periferni edem i zadržavanje tekućine

- Ako bolesnik razvije klinički značajan periferni edem, sa ili bez porasta tjelesne težine, potrebna je daljnja procjena kako bi se utvrdio razlog te razmotriti potrebu prekida terapije lijekom Volibris.

U životinja je kronična primjena lijeka Volibris povezana s razvojem tubularne atrofije testisa i smanjenom plodnošću. Utjecaj lijeka Volibris na funkciju testisa muškaraca i na plodnost muškaraca nije poznat.

Potreban je oprez pri započinjanju liječenja lijekom Volibris kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Tijekom liječenja lijekom Volibris prijavljene su reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, osip), koje su bile manje česte u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima i česte u dugoročnijim ispitivanjima te u kombinaciji s tadalafilom.

Popis za provjeru za liječnike

Popis za provjeru prije propisivanja za liječnike će sadržavati kontraindikacije za primjenu ambrisentana i važne procjene prije propisivanja lijeka koje uključuju:

- Testiranje jetrene funkcije.
- Određivanje mogućnosti fertiliteta u ženskih bolesnica.
- Testiranje na trudnoću za žene reproduktivne dobi.
- Osigurati da žene reproduktivne dobi koriste pouzdanu kontracepciju.

Informacije za bolesnike

Informacije za bolesnike moraju uključivati sljedeće informacije:

- Volibris može uzrokovati teške urođene mane u djece, začete prije, tijekom ili unutar mjesec dana od prestanka liječenja.
- Žene ne smiju uzimati Volibris ako su trudne.
- Žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću neposredno prije prvog propisivanja lijeka te u mjesečnim intervalima tijekom uzimanja lijeka Volibris.
- Potrebno je osigurati da žene reproduktivne dobi koriste pouzdani oblik kontracepcije dok uzimaju Volibris, te da informiraju liječnika o sumnji na trudnoću prije izdavanja novog recepta.
- Ako tijekom uzimanja lijeka bolesnica treba promijeniti ili prestati uzimati kontracepciju, mora informirati liječnika koji propisuje kontracepciju da uzima Volibris.
- Ako tijekom uzimanja lijeka bolesnica treba promijeniti ili prestati uzimati kontracepciju, mora to reći liječniku koji propisuje Volibris.
- Bolesnica mora kontaktirati svog liječnika odmah ukoliko sumnja na trudnoću.
- Bolesnica mora razgovarati s liječnikom ukoliko planira trudnoću.
- Volibris može uzrokovati oštećenje jetre.
- Zbog mogućnosti oštećenja jetre i anemije, bolesnici trebaju imati redovite krvne pretrage te također trebaju reći liječniku ukoliko su primijetili simptome oštećenja jetre.
- Bolesnik ne smije dati Volibris drugoj osobi.
- Bolesnik treba reći svom liječniku o svakoj zamijećenoj nuspojavi.

Letak za muške partnere žena reproduktivne dobi

Informacije za muške partnere žena reproduktivne dobi trebaju uključivati sljedeće informacije:

- Volibris može uzrokovati ozbiljne urođene mane kod nerođene djece začete prije, tijekom ili 1 mjesec nakon prestanka liječenja.
- Potrebno je osigurati da žene reproduktivne dobi koriste pouzdanu kontracepciju.
- Volibris se ne smije uzimati ukoliko je žena trudna ili se sumnja na trudnoću.

Kartica podsjetnik za bolesnike

Mora uključivati ključne poruke vezane za redovite pretrage krvi i testove na trudnoću te treba osigurati prostor za datume pregleda te rezultate testova.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 5 mg filmom obložene tablete
ambrisentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg ambrisentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, lecitin (soja) (E322) i boju *Allura red AC Aluminium Lake* (E129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10x1 filmom obložena tableta

30x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/451/001 10 filmom obloženih tableta

EU/1/08/451/002 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Volibris 5 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 10 mg filmom obložene tablete
ambrisentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg ambrisentana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, lecitin (soja) (E322) i boju *Allura red AC Aluminium Lake* (E129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10x1 filmom obložena tableta

30x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/451/003 10 filmom obloženih tableta

EU/1/08/451/004 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Volibris 10 mg

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 5 mg tablete

ambrisentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blisteri

1. NAZIV LIJEKA

Volibris 10 mg tablete

ambrisentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glaxo Group Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Volibris 5 mg filmom obložene tablete Volibris 10 mg filmom obložene tablete

ambrisentan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Volibris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Volibris
3. Kako uzimati Volibris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Volibris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Volibris i za što se koristi

Volibris sadrži djelatnu tvar ambrisentan. On pripada skupini lijekova koji se nazivaju 'ostalim antihipertenzivima' (koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka).

Koristi se za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) u odraslih. PAH je povišeni krvni tlak u krvnim žilama (plućnim arterijama) koje prenose krv od srca prema plućima. Kod ljudi s PAH-om ove arterije su sužene, zbog čega srce mora raditi snažnije kako bi protisnulo krv kroz njih. Zbog toga bolesnici osjećaju umor, omaglicu i nedostatak zraka.

Volibris proširuje plućne arterije što srcu olakšava pumpanje krvi kroz njih. To dovodi do snižavanja krvnog tlaka i olakšavanja simptoma.

Volibris se može primjenjivati i u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje PAH-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Volibris

Nemojte uzimati Volibris:

- ako ste **alergični** na ambrisentan, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni**, ako **planirate trudnoću** ili ako biste **mogli ostati trudni** jer ne koristite pouzdane metode zaštite od začeća (kontracepciju). Molimo pročitajte informacije u poglavlju 'Trudnoća'.
- ako **dojite**. Pročitajte informacije pod naslovom 'Dojenje'
- ako bolujete od **bolesti jetre**. Razgovarajte sa svojim liječnikom, koji će odlučiti je li ovaj lijek pogodan za Vas.
- ako **Vam se na plućima stvaraju ožiljci** nepoznatog uzroka (idiopatska plućna fibroza).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako imate problema s jetrom

- ako imate anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- ako Vam zbog tekućine otiču šake, gležnjevi ili stopala (*periferni edem*)
- ako imate plućnu bolest kod koje dolazi do začepljenja vena u plućima (*plućna venookluzivna bolest*)

→ **Vaš liječnik će odlučiti** je li Volibris prikladan za Vas.

Morat ćete redovito provoditi krvne pretrage

Prije nego počnete uzimati Volibris, kao i redovito tijekom liječenja, liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi se ustanovilo:

- imate li anemiju
- radi li Vaša jetra ispravno.

→ Važno je da redovito provodite krvne pretrage za vrijeme liječenja lijekom Volibris.

Znakovi mogućeg nepravilnog rada jetre uključuju:

- gubitak apetita
- osjećaj mučnine
- povraćanje
- povišenu tjelesnu temperaturu (vrućicu)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- tamnu boju urina
- svrbež kože.

Ako primijetite neki od ovih simptoma:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.**

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Volibris u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu poznati sigurnost i djelotvornost lijeka u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Volibris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako započinjete terapiju ciklosporinom A (lijek koji se koristi nakon transplantacije organa ili za liječenje psorijaze), liječnik će možda trebati prilagoditi dozu lijeka Volibris.

Ako uzimate rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje ozbiljnih infekcija), liječnik će Vas nadzirati kada započnete uzimati Volibris.

Ako uzimate druge lijekove za liječenje PAH-a (npr. iloprost, epoprostenol, sildenafil), liječnik će Vas možda morati nadzirati.

→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

Trudnoća

Volibris može štetno utjecati na nerođenu djecu začetu prije, tijekom ili ubrzo nakon terapije.

→ **Ako postoji mogućnost da zatrudnite koristite pouzdanu metodu zaštite od začeća** (kontracepciju) tijekom terapije lijekom Volibris. Razgovarajte s liječnikom o tome.

→ **Nemojte uzimati Volibris ako ste trudni ili planirate trudnoću.**

→ **Ukoliko zatrudnite ili mislite da ste zatrudnjeli** tijekom uzimanja lijeka Volibris, **odmah posjetite svog liječnika.**

Ako ste žena koja bi mogla začeti, liječnik će Vas zamoliti da napravite test na trudnoću prije početka liječenja ovim lijekom, ali i redovito za vrijeme trajanja liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Volibris u majčino mlijeko.

→ **Nemojte dojit** dijete dok uzimate Volibris. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

Plodnost

Ako ste muškarac koji uzima Volibris, moguće je da će Volibris utjecati na smanjenje broja spermija. Ako imate bilo kakvih pitanja ili ste zabrinuti oko toga, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Volibris može uzrokovati nuspojave, poput niskog krvnog tlaka, omaglice, umora (vidjeti dio 4.), koje mogu utjecati na Vašu sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima. Simptomi bolesti mogu također smanjiti sposobnost upravljanja vozilom i rada sa strojevima.

→ **Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako se ne osjećate dobro.**

Volibris sadrži laktozu, lecitin (iz soje) i boju Allura red AC Aluminium Lake (E129)

Volibris tablete sadržavaju male količine šećera koji se zove laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** prije nego počnete uzimati Volibris.

Volibris tablete sadrže lecitin koji se dobiva iz soje. Ako ste alergični na soju, ne smijete uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 2. 'Nemojte uzimati Volibris').

Volibris tablete sadržavaju boju Allura red AC Aluminium Lake (E129) koja može izazvati alergijske reakcije (pogledajte dio 4).

3. Kako uzimati Volibris

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Volibris uzeti

Uobičajena doza lijeka Volibris je jedna tableta od 5 mg, jednom dnevno. Liječnik može odlučiti povećati Vam dozu na 10 mg jednom dnevno.

Ako već uzimate ciklosporin A, ne uzimajte više od jedne tablete Volibris 5 mg, jednom dnevno.

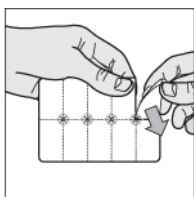
Kako uzeti Volibris

Najbolje je popiti tabletu svaki dan u isto vrijeme. Tabletu progutajte cijelu, s čašom vode. Tablete nemojte lomiti, drobiti ni žvakati. Volibris možete uzeti neovisno o obroku.

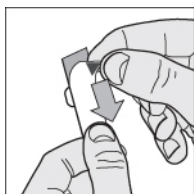
Vađenje tablete iz pakiranja

Ove tablete dolaze u posebnom pakiranju da bi se spriječilo da ih otvore djeca.

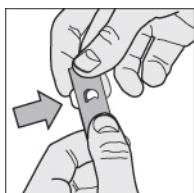
1. Odvajanje jedne tablete: razderati duž iscrtkane linije za razdvajanje da bi odvojili jedan "džep" iz trake.



2. Odljepite vanjski sloj: počnite od obojanog kuta, podignite i odljepite džep.



3. Istisnite tabletu: lagano pritisnite jedan kraj tablete kroz foliju.



Ako uzmete više Volibris tableta nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, veća je vjerojatnost pojave nuspojava poput glavobolje, crvenila praćenog osjećajem vrućine, omaglice, mučnine ili niskog krvnog tlaka koji može izazvati ošamućenost.

→ **Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet** ako uzmete više tableta nego što je propisano.

Ako ste zaboravili uzeti Volibris

Ako zaboravite uzeti tabletu lijeka Volibris uzmite ju čim se sjetite, a zatim nastavite liječenje kao i prije.

→ **Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.**

Nemojte prestati uzimati Volibris prije nego što razgovarate sa svojim liječnikom.

Volibris je terapija koju morate uzimati kako biste kontrolirali PAH.

→ **Nemojte prestati uzimati Volibris osim ako se tako niste dogovorili sa svojim liječnikom.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Stanja na koja Vi i Vaš liječnik morate pripaziti:

Alergijske reakcije

Ovo je česta nuspojava koja se može javiti u **do 1 na 10** osoba. Možda ćete primijetiti osip ili svrbež i oticanje (obično lica, usana, jezika ili grla), koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje.

Oticanje (edem), osobito gležnjeva i stopala

Ovo je vrlo česta nuspojava koja se može javiti u **više od 1 na 10** osoba.

Zatajenje srca

Zatajenje srca posljedica je toga što srce ne pumpa dovoljno krvi, što uzrokuje nedostatak zraka, izrazit umor te oticanje gležnjeva i nogu. Ovo je česta nuspojava koja se može javiti u **do 1 na 10** osoba.

Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica)

Anemija je poremećaj krvi koji može izazvati umor, slabost, nedostatak zraka i opće loše osjećanje. Ponekad zahtijeva transfuziju krvi. Ovo je vrlo česta nuspojava koja se može javiti u **više od 1 na 10** osoba.

Hipotenzija (nizak krvni tlak)

Hipotenzija može izazvati ošamućenost. Ovo je česta nuspojava koja se može javiti u **do 1 na 10** osoba.

→ **Odmah recite liječniku** ako osjetite takve simptome ili ako se jave iznenada nakon uzimanja lijeka Volibris.

Iznimno je važno redovito raditi krvne pretrage, kako bi provjerili imate li anemiju te radi li Vaša jetra ispravno. **Svakako pročitajte informacije u dijelu 2** pod 'Morat ćete redovito provoditi krvne pretrage' i 'Znakovi mogućeg nepravilnog rada jetre'.

Ostale nuspojave uključuju

Vrlo česte nuspojave:

- glavobolja
- omaglica
- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca)
- pogoršanje nedostatka zraka ubrzo nakon početka uzimanja lijeka Volibris
- curenje nosa ili začepljen nos, začepljenje ili bol u sinusima
- mučnina
- proljev
- umor

U kombinaciji s tadalafilom (još jednim lijekom za PAH)

Dodatno uz gore navedene nuspojave:

- navale crvenila (crvenilo kože)
- povraćanje
- osip
- bol/nelagoda u prsnom košu

Česte nuspojave:

- zamagljen vid ili druge promjene vida
- nesvjestica
- poremećeni nalazi krvnih pretraga za funkciju jetre
- curenje nosa
- zatvor
- bol u trbuhu (abdomenu)
- bol ili nelagoda u prsnom košu
- navale crvenila (crvenilo kože)
- povraćanje
- slabost
- krvarenje iz nosa

- osip

U kombinaciji s tadalafilom

Dodatno uz gore navedene nuspojave (osim poremećenih nalaza krvnih pretraga za funkciju jetre):

- zvonjava u ušima (*tinnitus*) samo kod kombinirane terapije

Manje česte nuspojave:

- oštećenje jetre
- upala jetre koju uzrokuje vlastiti imunološki sustav (*autoimuni hepatitis*).

U kombinaciji s tadalafilom

- iznadan gubitak sluha.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Volibris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza 'Rok valjanosti' ili oznake EXP.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Volibris sadrži

Djelatna tvar je ambrisentan.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 ili 10 mg.

Drugi sastojci su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, poli(vinilni alkohol), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), makrogol/polietilenglikol 3350, lecitin (soja) (E322) i boja *Allura red AC Aluminium Lake* (E129).

Kako Volibris izgleda i sadržaj pakiranja

Volibris 5 mg filmom obložena tableta (tableta) je blijedo ružičasta, četvrtasta, ispuščena tableta s utisnutim oznakama 'GS' na jednoj i 'K2C' na drugoj strani tablete.

Volibris 10 mg filmom obložena tableta (tableta) je tamno ružičasta, ovalna, ispuščena tableta s utisnutim oznakama 'GS' na jednoj i 'KE3' na drugoj strani tablete.

Volibris je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 5 mg i 10 mg u blister pakiranjima djeljivima na jedinične doze s 10x1 ili 30x1 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

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

Glaxo Operations UK Ltd
(posluje kao GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

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

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.