BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat ongeveer 95 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,25 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,11 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtroze, vierkante, convexe, filmomhulde tablet met aan de ene zijde de markering “GS” en aan de andere zijde “K2C”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volibris is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1).
De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij met PAH geassocieerde bindweefselaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

Ambrisentan als monotherapie
Volibris dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil
Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet Volibris getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In het AMBITION-onderzoek kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg

ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg, op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een rebound verergering van PAH.

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringsroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal. Daarom kan bij een verminderde leverfunctie verwacht worden, dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zou kunnen zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de normaalwaarde bovengrens (>3xBGN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vermalen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor soja, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaat aminotransferasen (AST) en/of alanine aminotransferasen (ALT)) >3xBGN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
- Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de voordeel/risicobalans van PAH, geclassificeerd als WHO functionele klasse I, te kunnen vaststellen.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immuunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immuunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALT en AST) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling niet worden gestart bij patiënten met een ALT- en/of AST-uitgangswaarde van >3xBGN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controles van de ALT en de AST worden aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALT- en/of AST-verhoging wordt gevonden, of als de ALT- en/of AST-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaardes zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnamen in

hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langetermijn open-label extensie van de klinische fase 3-kernonderzoeken aan tot vier jaar behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaardes te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen. Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische onderzoeken met ambrisentan waren mild tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Er zijn post-marketing meldingen ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaande vochtopstapeling hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentan behandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het vóórkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand van de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met Volibris dient niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals

ERA's werden gebruikt bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die een acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van een pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Volibris tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Volibris tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Volibris tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Indien een patiënt overgevoelig is voor soja mag ambrisentan niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In *in vitro* en *in vivo* niet-klinische onderzoeken werden fase I of II geneesmiddel-metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze wegen worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A
Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A in steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename in de ambrisentan blootstelling. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meerdere doses ambrisentan hadden geen effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine
Bij gezonde vrijwilligers is een gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-inducerder, en een inducerder van P-gp en uridine-difosfo-glucuronosyltransferasen [UGTs]) na startdoseringen in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename in ambrisentanblootstelling. Vanaf dag 8 had steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4

en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers
Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen
De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een andere behandeling van PAH (bijv. prostanoïden en stimulatoren van oplosbaar guanylaatcyclase n) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddel interacties verwacht met stimulatoren van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoïden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek 5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva
Steady state toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers had in een klinisch onderzoek geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ethinylestradiol noch op de norethindron-componenten van een oraal combinatie-anticonceptivum (zie rubriek 5.2). Op basis van dit farmacokinetiekonderzoek ligt het niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogeen of progestageen.

Warfarine
In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek in steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de prothrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol
Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) in steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename in blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporters
In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteurs in klinisch relevante concentraties, waaronder de P-glycoproteïne (Pgp), borstkankerresistent eiwit (BCRP - breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor Pgp-gemedieerde efflux.

In vitro onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Steady state toediening van ambrisentan bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine, een substraat voor

Pgp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, dient een alternatieve behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van ambrisentan in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Mannelijke vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op de spermatelling door langdurige blootstelling aan ambrisentan in het ARIES-E onderzoek, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de menselijke mannelijke vruchtbaarheid is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

De veiligheid van ambrisentan is geëvalueerd als monotherapie en/of in combinatie in klinische onderzoeken bij meer dan 1.200 patiënten die behandeld werden voor PAH (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelenbijwerkingen die in een 12 weken durend placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vastgesteld, zijn hieronder opgenomen gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie.
Informatie uit langer lopende niet-placebogecontroleerde onderzoeken (ARIES-E en AMBITION (combinatie met tadalafil)) is eveneens hieronder opgenomen. Er zijn geen eerder niet-bekende bijwerkingen geïdentificeerd bij langdurige behandeling of bij de combinatie van ambrisentan met tadalafil. Met een langere observatie in ongecontroleerde studies (gemiddelde observatie van 79 weken) was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel, dat werd waargenomen in kortdurende studies. Routinematige farmacovigilantiegegevens zijn eveneens opgenomen.

Perifeer oedeem, vochtretentie en hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn en migraine) waren de meest vaak voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigt bij patiënten van 65 jaar en ouder ernstiger te zijn in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. De frequentiegroepen houden geen rekening met andere factoren zoals variërende onderzoeksduur, reeds bestaande toestanden en de basis patiëntkenmerken. Het is mogelijk dat de bijwerkingen frequentiecategorieën, die zijn toegekend op basis van klinische onderzoekservaring, niet de bijwerkingenfrequentie weergeven die voorkomt in de normale klinische praktijk. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

	Ambrisentan (ARIES-C en post marketing)	**Ambrisentan (AMBITION en ARIES-E)**	**Combinatie met tadalafil (AMBITION)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde) [1]	vaak[1]	zeer vaak	zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus)	soms	vaak	vaak

Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	zeer vaak[2]	zeer vaak	zeer vaak
Duizeligheid	vaak[3]	zeer vaak	zeer vaak
Oogaandoeningen			
Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	niet bekend[4]	vaak	vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Tinnitus	NG	NG	vaak
Plotseling gehoorverlies	NG	NG	soms
Hartaandoeningen			
Hartfalen	vaak[5]	vaak	vaak
Palpitaties	vaak	zeer vaak	zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypotensie	vaak[3]	vaak	vaak
Blozen	vaak	vaak	zeer vaak
Syncope	soms[3]	vaak	vaak
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Epistaxis	vaak[3]	vaak	vaak
Dyspneu	vaak[3,6]	zeer vaak	zeer vaak
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rinitis	vaak[7]		
Nasofaryngitis		zeer vaak	zeer vaak
Sinusitis, rinitis		vaak	vaak
Neusverstopping		zeer vaak	zeer vaak

Maagdarmstelselaandoeningen			
Misselijkheid, braken, diarree	vaak[3]		
Misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
Braken		vaak	zeer vaak
Diarree		zeer vaak	zeer vaak
Buikpijn	vaak	vaak	vaak
Obstipatie	vaak	vaak	vaak
Lever- en galaandoeningen			
Leverschade (zie rubriek 4.4)	soms[3, 8]	NG	NG
Auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4)	soms[3,8]	NG	NG
Levertransaminasen verhoogd	vaak[3]	NG	NG
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash	NG	vaak[9]	zeer vaak[9]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Perifeer oedeem, vochtretentie	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
Pijn/ongemak op de borst	vaak	vaak	zeer vaak
Asthenie	vaak[3]	vaak	vaak
Vermoeidheid	vaak[3]	zeer vaak	zeer vaak

NG – niet gemeld

[1] Zie rubriek *Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*
[2] De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.
[3] Gegevens uit routinematige farmacovigilantie en frequenties gebaseerd op ervaring in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
[4] Gegevens afkomstig uit routinematige farmacovigilantie
[5] De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie. Gegevens zijn verkregen uit routinematige farmacovigilantie, frequenties zijn gebaseerd op statistische modelvorming van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
[6] Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.
[7] Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met

ambrisentan.
[8] Gevallen van auto-immuun hepatitis, waaronder gevallen van exacerbatie van een auto-immuun hepatitis, en leverschade zijn gemeld tijdens de behandeling met ambrisentan.
[9] Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagde hemoglobine

In de postmarketing periode zijn gevallen van anemie gemeld waarvoor een bloedtransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van verlaagde hemoglobine (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebo-gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de ambrisentan behandelgroepen verlagingen van de hemoglobine voor van ≥15% ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de normaalwaarde ondergrens vielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in een hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX02

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

- Ambrisentan is een sterke (Ki 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A antagonist

(ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).

- Ambrisentan blokkeert het ET_A receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt endotheline-gemedieerde activatie van tweede boodschappersystemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.
- Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A boven de ET_B receptor, de ET_B receptor-gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde fase 3 pivotal onderzoeken uitgevoerd (ARIES-1 en -2). Aan onderzoek ARIES-1 namen 201 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 5 mg en 10 mg met placebo vergeleken. Aan onderzoek ARIES-2 namen 192 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 2,5 mg en 5 mg met placebo vergeleken. In beide onderzoeken werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblokkers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden een IPAH of een PAH geassocieerd met een bindweefselaandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoïden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze onderzoeken niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3 onderzoeken was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf de startwaarde na een wandelafstand binnen 6 minuten (6MWA) na 12 weken. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWA bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; $p = 0,008$) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; $p < 0,001$) voor de 5 mg groep in respectievelijk ARIES-1 en -2. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in ARIES-1 was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; $p < 0,001$).

Er werd een van te voren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3 studies (ARIES-C) uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWA was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; $p<0,0001$) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; $p<0,0001$) voor de 10 mg dosering.

In ARIES-2 leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo ($p< 0,001$); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atrium septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringsschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename (3,41 ± 6,96) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo (-0,20 ± 8,14, $p=0,005$). De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg

Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van -1,1 (95% BI: -1,8 tot -0,4; p=0,019; gecombineerde doseringsgroep)).

Langetermijngegevens

Patiënten die deelnamen aan de ARIES 1 en 2 waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open-label extensieonderzoek ARIES E (n=383). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van dit onderzoek waren de incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder serum LFT's. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in dit onderzoek waren over het algemeen consistent met de bevindingen van de 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een open label onderzoek (AMB222) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferasen. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALT >3xBGN die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferase >3xBGN in alle fase II en fase III onderzoeken (inclusief respectievelijke open label extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit betekent dat het zich 2,3 maal voordoet per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In het ARIES-E open-label langetermijn extensie-onderzoek was het twee-jaars risico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen > 3 x ULN bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II onderzoek (AMB220). De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn afnames in systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 12 weken bedroegen de afnames in systolische en diastolische bloeddruk van baseline tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde afname in systolische en diastolische bloeddruk hield aan tot 4 jaar behandeling met ambrisentan in het langetermijn open-label ARIES E-onderzoek.

Er zijn geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddel-geneesmiddel interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat

gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de onderzoeken ARIES-E en AMB222, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Additioneel traden er bij deze patiënten geen bijwerkingen op.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblind, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met een werkzaam vergelijkingsmiddel (AMB112565/AMBITION) uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALT- en AST-waarden >2 x BGN bij baseline werden eveneens uitgesloten van deelname.

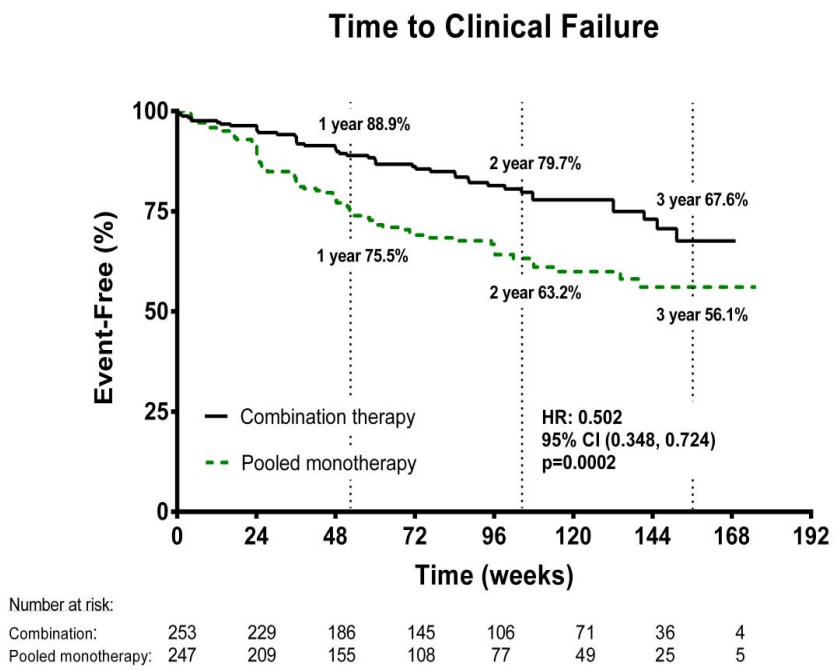
Bij de baseline was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan het onderzoek bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:
- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende lange-termijn klinische respons

De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij baseline hadden patiënten WHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de meest vaak voorkomende ziekteoorzaak in de onderzoekspopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoeningen (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden een gemiddelde baseline 6 MWD van 353 meter.

Uitkomst eindpunten
Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazard ratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,384 tot 0,724; p=0,0002) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en Tabel 1]. Het behandeleffect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekteoorzaak (iPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1



Time to Clinical Failure = tijd tot klinisch falen
Event-Free (%) = Het percentage personen dat geen gebeurtenis van klinisch falen heeft meegemaakt
Time (weeks) = Tijd (in weken)
Number at risk = Aantal at risk
Combination = Combinatie
Pooled monotherapy = Gepoolde monotherapie

Tabel 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	**Gepoolde monotherapie (N=247)**	**Ambrisentan monotherapie (N=126)**	**Tadalafil monotherapie (N=121)**
Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Klinisch falen, aant. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% BI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	0,0004	0,0045
Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Overlijden (alle oorzaken)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ziekenhuisopname voor verergering PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Ziekteprogressie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Onbevredigende lange-termijn klinische respons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld)				
Eerste ziekenhuisopname, aant. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% BI)		0,372	0,323	0,442
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	<0,0001	0,0124

Secundaire eindpunten
Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

Secundaire Eindpunten (verandering vanaf baseline tot week 24)	**Ambrisentan + Tadalafil**	**Monotherapie gepoold**	Verschil en Betrouwbaarheids-interval	p-waarde
NT-proBNP (% reductie)	-67,2	-50,4	% verschil -33,8; 95%-BI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95%-BI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meters, mediane verandering)	49,0	23,8	22,75m; 95%-BI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een onderzoek uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Dit onderzoek werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden (ARTEMIS-IPV-onderzoek). In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische doseringsgebied. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het doseringsgebied van 0,2-20 microgram/ml. Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan alfa$_1$-zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt geglucuronideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) om ambrisentan glucuronide (13%) te vormen. Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 om 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) te vormen, dat verder wordt geglucuronideerd tot 4-hydroxymethyl ambrisentanglucuronide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethyl ambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4-hydroxymethyl ambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In vitro gegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 µm resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteurs zoals Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP in klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, Pgp- of BSEP-eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de *in vitro* gegevens erop dat ambrisentan in klinisch relevante concentraties (plasma-C_{max} tot 3,2 µM) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosering warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosering van sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering tadalafil en de effecten van steady state tadalafil (40 mg eenmaal

daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de $AUC_{(0\text{-inf})}$ en C_{max} waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De C_{max} en de $AUC_{(0-t)}$ van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan $AUC(0-\tau)$ (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudig doseren van ambrisentan resulteerde in een kleine toename van digoxine wat betreft $AUC_{0\text{-last}}$, de trough concentraties en een 29% toename in de digoxine C_{max}. De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doseringen van ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen doseren met ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 µg) en norethindron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethindron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14 %). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethindron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

<u>Eliminatie</u>

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisme door de lever en/of metabolisme buiten de lever om. Ongeveer 22% van een

oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De plasma-eliminatie halfwaardetijd bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale populaties

Gebaseerd op de resultaten van een populatie-farmacokinetiekanalyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Het moet echter met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Afgenomen leverfunctie

De belangrijkste metabolismeroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met de typische patiënten met een bilirubine van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogd bilirubine van 4,5 mg/dl ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (>3xBGN) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren in blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan bij honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeefbeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in vivo* onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibro-adenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisetan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen bij herhaalde orale dosis toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de bewegelijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen in de lichaamsvaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisfenoïdbeen, en het vóórkomen van de navelstrengader aan de linker kant van de urineblaas in plaats van aan de rechter kant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de zwangerschap tot borstvoeding veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat

Filmomhulling
polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
talk (E553b)

titaniumdioxide (E171)
macrogol / PEG 3350
lecithine (soja) (E322)
allurarood AC aluminiumlak (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterfolie. Verpakkingsgroottes met eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1 of 30 x 1 filmomhulde tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/451/001
EU/1/08/451/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 21 april 2008
Datum van laatste herziening: 24 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat ongeveer 90 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,25 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,45 mg allurarood AC aluminiumlak (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Dieproze, ovale, convexe, filmomhulde tablet met aan de ene zijde de markering “GS” en aan de andere zijde “KE3”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volibris is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1).
De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij met PAH geassocieerde bindweefselaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

Ambrisentan als monotherapie
Volibris dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil
Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet Volibris getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In het AMBITION-onderzoek kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg, op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een rebound verergering van PAH.

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering ambrisentan worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringsroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal. Daarom zou bij een verminderde leverfunctie verwacht kunnen worden, dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zal zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de normaalwaarde bovengrens (>3xBGN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vermalen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor soja, of voor één van de in

rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

- Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)

- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaat aminotransferasen (AST) en/of alanine aminotransferasen (ALT)) >3xBGN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

- Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de voordeel/risicobalans van PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse I te kunnen vaststellen.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immuunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immuunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALT en AST) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling met ambrisentan niet worden gestart bij patiënten met een ALT- en/of AST-uitgangswaarde van >3xBGN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controles van de ALT en de AST worden aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALT- en/of AST-verhoging wordt gevonden, of als de ALT- en/of AST-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaardes zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames

gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnamen in hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langetermijn open-label extensie van de klinische fase 3-kernonderzoeken aan tot vier jaar behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaardes te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen. Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische onderzoeken met ambrisentan waren mild tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Er zijn post-marketing meldingen ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaande vochtopstapeling hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentan behandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het vóórkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand van de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met Volibris dient niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals ERA's werden gebruikt bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die een acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van een pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

Volibris tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Volibris tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

Volibris tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Indien een patiënt overgevoelig is voor soja mag ambrisentan niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In *in vitro* en *in vivo* niet-klinische onderzoeken werden fase I of II geneesmiddel-metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze wegen worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A
Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A in steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename in de ambrisentan blootstelling. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meerdere doses ambrisentan hadden geen effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine
Bij gezonde vrijwilligers is een gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-induceerder, en een induceerder van P-gp en uridine-difosfo-glucuronosyltransferasen [UGTs]) na startdoseringen in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename in ambrisentanblootstelling. Vanaf dag 8 had steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling.

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers
Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen
De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een andere behandeling van PAH (bijv. prostanoïden en stimulatoren van oplosbaar guanylaatcyclase) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddelinteracties verwacht met stimulatoren van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoïden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek 5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva
Steady state toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers had in een klinisch onderzoek geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ethinylestradiol noch op de norethindron-componenten van een oraal combinatie-anticonceptivum (zie rubriek 5.2). Op basis van dit farmacokinetiekonderzoek ligt niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogeen of progestageen.

Warfarine
In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek in steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de prothrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol
Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) in steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename in blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporters
In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteurs in klinisch relevante concentraties, waaronder de P-glycoproteïne (Pgp) borstkankerresistent eiwit (BCRP – breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor Pgp-gemedieerde efflux.

In vitro onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Steady state toediening van ambrisentan bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine, een substraat voor Pgp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, moet een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van ambrisentan in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Mannelijke vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op de spermatelling door langdurige blootstelling aan ambrisentan in het ARIES-E onderzoek, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de menselijke mannelijke vruchtbaarheid is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingensprofiel

De veiligheid van ambrisentan is geëvalueerd als monotherapie en/of in combinatie in klinische onderzoeken bij meer dan 1.200 patiënten die behandeld werden voor PAH (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelenbijwerkingen die in een 12 weken durend placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vastgesteld, zijn hieronder opgenomen gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie.
Informatie uit langer lopende niet-placebogecontroleerde onderzoeken (ARIES-E en AMBITION (combinatie met tadalafil)) is eveneens hieronder opgenomen. Er zijn geen eerder niet-bekende bijwerkingen geïdentificeerd bij langdurige behandeling of bij de combinatie van ambrisentan met tadalafil. Met een langere observatie in ongecontroleerde studies (gemiddelde observatie van 79 weken) was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel, dat werd waargenomen in kortdurende studies. Routinematige farmacovigilantiegegevens zijn eveneens opgenomen.

Perifeer oedeem, vochtretentie en hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn en migraine) waren de meest vaak voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigt bij patiënten van 65 jaar en ouder ernstiger te zijn in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. De frequentiegroepen houden geen rekening met andere factoren zoals variërende onderzoeksduur, reeds bestaande toestanden en de basis patiëntkenmerken. Het is mogelijk dat de bijwerkingen frequentiecategorieën, die zijn toegekend op basis van klinische onderzoekservaring, niet de bijwerkingenfrequentie weergeven die voorkomt in de normale klinische praktijk. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

	Ambrisentan (ARIES-C en post marketing)	**Ambrisentan (AMBITION en ARIES-E)**	**Combinatie met tadalafil (AMBITION)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde)	vaak[1]	zeer vaak	zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus)	soms	vaak	vaak

Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	zeer vaak[2]	zeer vaak	zeer vaak
Duizeligheid	vaak[3]	zeer vaak	zeer vaak
Oogaandoeningen			
Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	niet bekend[4]	vaak	vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
Tinnitus	NG	NG	vaak
Plotseling gehoorverlies	NG	NG	soms
Hartaandoeningen			
Hartfalen	vaak[5]	vaak	vaak
Palpitaties	vaak	zeer vaak	zeer vaak
Bloedvataandoeningen			
Hypotensie	vaak[3]	vaak	vaak
Blozen	vaak	vaak	zeer vaak
Syncope	soms[3]	vaak	vaak
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Epistaxis	vaak[3]	vaak	vaak
Dyspneu	vaak[3,6]	zeer vaak	zeer vaak
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rinitis	vaak[7]		
Nasofaryngitis		zeer vaak	zeer vaak
Sinusitis, rinitis		vaak	vaak
Neusverstopping		zeer vaak	zeer vaak
Maagdarmstelselaandoeningen			
Misselijkheid, braken, diarree	vaak[3]		
Misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
Braken		vaak	zeer vaak
Diarree		zeer vaak	zeer vaak

Buikpijn	vaak	vaak	vaak
Obstipatie	vaak	vaak	vaak
Lever- en galaandoeningen			
Leverschade (zie rubriek 4.4)	soms[3, 8]	NG	NG
Auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4)	soms[3,8]	NG	NG
Levertransaminasen verhoogd	vaak[3]	NG	NG
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash	NG	vaak[9]	zeer vaak[9]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Perifeer oedeem, vochtretentie	zeer vaak	zeer vaak	zeer vaak
Pijn/ongemak op de borst	vaak	vaak	zeer vaak
Asthenie	vaak[3]	vaak	vaak
Vermoeidheid	vaak[3]	zeer vaak	zeer vaak

NG – niet gemeld

[1] Zie rubriek *Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*.
[2] De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.
[3] Gegevens uit routinematige farmacovigilantie en frequenties gebaseerd op ervaring in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
[4] Gegevens afkomstig uit routinematige farmacovigilantie
[5] De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie. Gegevens zijn verkregen uit routinematige farmacovigilantie, frequenties zijn gebaseerd op statistische modelvorming van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.
[6] Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.
[7] Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met ambrisentan.
[8] Gevallen van auto-immuun hepatitis, waaronder gevallen van exacerbatie van een auto-immuun hepatitis, en leverschade zijn gemeld tijdens de behandeling met ambrisentan.
[9] Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagde hemoglobine

In de postmarketing periode zijn gevallen van anemie gemeld waarvoor een bloedtransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van verlaagde hemoglobine (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebo-gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de

ambrisentan behandelgroepen verlagingen van de hemoglobine voor van ≥15% ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de normaalwaarde ondergrens vielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in een hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX02

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

- Ambrisentan is een sterke (Ki 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A antagonist (ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).
- Ambrisentan blokkeert het ET_A receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt endotheline-gemedieerde activatie van tweede boodschappersystemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.
- Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A boven de ET_B receptor, de ET_B receptor-gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde fase 3 pivotal onderzoeken uitgevoerd (ARIES-1 en -2). Aan onderzoek ARIES-1 namen 201 patiënten deel en hierin werden 5 mg en 10 mg ambrisentan met placebo vergeleken. Aan onderzoek ARIES-2 namen 192 patiënten deel en hierin werden 2,5 mg en 5 mg

ambrisentan met placebo vergeleken. In beide onderzoeken werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblokkers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden een IPAH of een PAH geassocieerd met een bindweefselaandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoïden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze onderzoeken niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3 onderzoeken was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf de startwaarde na een wandelafstand binnen 6 minuten (6MWA) na 12 weken. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWA bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; p = 0,008) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; p < 0,001) voor de 5 mg groep in respectievelijk ARIES-1 en -2. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in ARIES-1 was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; p < 0,001).

Er werd een van te voren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3 studies (ARIES-C) uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWA was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; p<0,0001) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; p<0,0001) voor de 10 mg dosering.

In ARIES-2 leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo (p< 0,001); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atrium septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringsschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename (3,41 ± 6,96) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo (-0,20 ± 8,14, p=0,005). De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van -1,1 (95% BI: -1,8 tot -0,4; p=0,019; gecombineerde doseringsgroep)).

<u>Langetermijngegevens</u>

Patiënten die deelnamen aan de ARIES 1 en 2 waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open-label extensieonderzoek ARIES E (n=383). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van dit onderzoek waren de incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder serum LFT's. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in dit onderzoek waren over het algemeen consistent met de gegevens die zijn verkregen uit 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een open label onderzoek (AMB222) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferasen. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALT >3xBGN die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferase >3xBGN in alle fase II en fase III onderzoeken (inclusief respectievelijke open label extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit betekent dat het zich 2,3 maal voordoet per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In het ARIES E open-label langetermijn extensie-onderzoek was het twee-jaars risico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen > 3 x ULN bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II onderzoek (AMB220). De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn afnames in systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 12 weken bedroegen de afnames in systolische en diastolische bloeddruk van baseline tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde afname in systolische en diastolische bloeddruk hield aan tot 4 jaar behandeling met ambrisentan in het langetermijn open-label ARIES E-onderzoek.

Er zijn geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddel-geneesmiddel interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de onderzoeken ARIES-E en AMB222, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Additioneel traden er bij deze patiënten geen bijwerkingen op.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblind, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met een werkzaam vergelijkingsmiddel (AMB112565/AMBITION) uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals

beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALT- en AST-waarden >2 x BGN bij baseline werden eveneens uitgesloten van deelname.

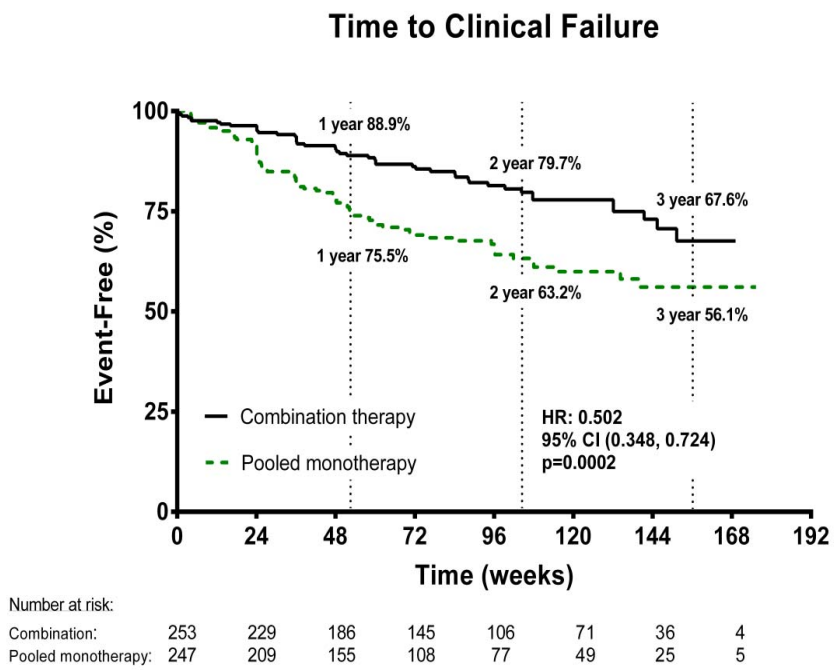
Bij de baseline was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan het onderzoek bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:
- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende lange-termijn klinische respons

De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij baseline hadden patiëntenWHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de meest vaak voorkomende ziekteoorzaak in de onderzoekspopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoeningen (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden een gemiddelde baseline 6 MWD van 353 meter.

Uitkomst eindpunten
Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazard ratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,384 tot 0,724; p=0,0002) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en Tabel 1]. Het behandeleffect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekteoorzaak (iPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1



Time to Clinical Failure = tijd tot klinisch falen
Event-Free (%) = Het percentage personen dat geen gebeurtenis van klinisch falen heeft meegemaakt
Time (weeks) = Tijd (in weken)
Number at risk = Aantal at risk
Combination = Combinatie
Pooled monotherapy = Gepoolde monotherapie

Tabel 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	**Gepoolde monotherapie (N=247)**	**Ambrisentan monotherapie (N=126)**	**Tadalafil monotherapie (N=121)**
Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Klinisch falen, aant. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% BI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	0,0004	0,0045
Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Overlijden (alle oorzaken)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ziekenhuisopname voor verergering PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Ziekteprogressie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Onbevredigende lange-termijn klinische respons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld)				
Eerste ziekenhuis-opname, aant. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% BI)		0,372	0,323	0,442
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	<0,0001	0,0124

Secundaire eindpunten
Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

Secundaire Eindpunten (verandering vanaf baseline tot week 24)	**Ambrisentan + Tadalafil**	**Monotherapie gepoold**	Verschil en Betrouwbaarheids-interval	p-waarde
NT-proBNP (% reductie)	-67,2	-50,4	% verschil -33,8; 95%-BI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95%-BI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meters, mediane verandering)	49,0	23,8	22,75m; 95%-BI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een onderzoek uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Dit onderzoek werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden (ARTEMIS-IPV-onderzoek). In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische doseringsgebied. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het doseringsgebied van 0,2-20 microgram/ml. Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan alfa$_1$-zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt geglucuronideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) om ambrisentan glucuronide (13%) te vormen. Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 om 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) te vormen, dat verder wordt geglucuronideerd tot 4-hydroxymethyl ambrisentanglucuronide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethyl ambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4-hydroxymethyl ambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In vitro gegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 µm resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteurs zoals Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP in klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, Pgp- of BSEP-eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de *in vitro* gegevens erop dat ambrisentan in klinisch relevante concentraties (plasma-C_{max} tot 3,2 µM) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosering warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosering van sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering tadalafil en de effecten van steady state tadalafil (40 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de $AUC_{(0\text{-inf})}$ en C_{max} waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De C_{max} en de $AUC_{(0-t)}$ van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan $AUC(0-\tau)$ (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudig doseren van ambrisentan resulteerde in een kleine toename van digoxine wat betreft $AUC_{0\text{-last}}$, de trough concentraties en een 29% toename in de digoxine C_{max}. De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doseringen van ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen doseren met ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 µg) en norethindron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethindron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14 %). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethindron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

<u>Eliminatie</u>

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisme door de lever en/of metabolisme buiten de lever om. Ongeveer 22% van een oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De plasma-eliminatie halfwaardetijd bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale populaties

Gebaseerd op de resultaten van een populatie-farmacokinetiekanalyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Het moet echter met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Afgenomen leverfunctie

De belangrijkste metabolismeroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met de typische patiënten met een bilirubine van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogd bilirubine van 4,5 mg/dl ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (>3xBGN) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren in blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan aan honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeefbeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen

of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in vivo* onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibro-adenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisetan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen bij herhaalde orale dosis toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de bewegelijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen in de lichaamsvaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisfenoïdbeen, en het vóórkomen van de navelstrengader aan de linker kant van de urineblaas in plaats van aan de rechter kant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de zwangerschap tot borstvoeding veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Tabletkern</u>
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat

Filmomhulling
polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
talk (E553b)
titaniumdioxide (E171)
macrogol / PEG 3350
lecithine (soja) (E322)
allurarood AC aluminiumlak (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterfolie. Verpakkingsgroottes met eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10 x 1 of 30 x 1 filmomhulde tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

8.NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/451/003
EU/1/08/451/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 21 april 2008
Datum van laatste herziening: 24 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

of

Glaxo Operations UK Ltd
(handelend als GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risico Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiten tot een

belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- Extra risicobeperkende maatregelen

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient met de nationale autoriteiten de details overeen te komen van een gecontroleerd distributiesysteem en dient een dergelijk programma nationaal te implementeren om er zeker van te zijn dat al het medisch personeel dat Volibris beoogt voor te schrijven (en, indien van toepassing en in overeenstemming met de nationale autoriteiten, af te leveren) beschikt over het volgende, voordat ze voorschrijven (afleveren):

- Productinformatie (Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter)
- Informatie omtrent Volibris voor medisch personeel
- Preprescriptie checklist voor artsen
- Informatie omtrent het postmarketing surveillance onderzoek
- Informatieboekjes voor patiënten
- Informatieboekjes voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden
- Herinneringskaartjes voor patiënten
- Formulieren voor het melden van een zwangerschap
- Formulieren voor het melden van een bijwerking

<u>Informatie voor medisch personeel</u>

De informatie voor medisch personeel omtrent Volibris dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

Verplichtingen voor medisch personeel met betrekking tot het voorschrijven van Volibris:

- De patiënten dienen in staat te zijn zich te houden aan de vereisten voor het veilig gebruik van Volibris.
- De noodzaak om patiënten begrijpelijk advies en voorlichting te bieden.
- De noodzaak om patiënten te voorzien van het (de) juiste informatieboekje(s) en herinneringskaart.
- Men dient te overwegen maandelijks een hoeveelheid voor 30 dagen voor te schrijven om zich ervan te overtuigen dat de patiënten en belangrijke testresultaten beoordeeld worden voordat het geneesmiddel verder wordt voorgeschreven.
- Dat de veiligheidsdatabase voor Volibris beperkt is en dat artsen worden aangemoedigd patiënten te laten deelnemen aan het postmarketing surveillance onderzoek.
- Om vermoedelijke bijwerkingen en zwangerschap te melden.

Dat Volibris teratogeen is

- Volibris is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.
- Dat vrouwen die Volibris gebruiken gewezen dienen te worden op de risico's voor de foetus.
- Advies voor het identificeren van vrouwen die zwanger kunnen worden en de actie die een arts dient te nemen indien hij/zij hierover niet zeker is.

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden:

- Het uitsluiten van een zwangerschap voordat de behandeling wordt gestart en maandelijkse zwangerschapstesten tijdens de behandeling.
- De noodzaak om vrouwen te adviseren (zelfs als een vrouw amenorroïsch is) over het gebruik van een betrouwbare anticonceptiemethode tijdens de behandeling en tot een maand na het permanent discontinueren van de behandeling.
- Definitie van een betrouwbare anticonceptiemethode en de noodzaak om deskundig advies in te winnen indien men niet zeker weet wat voor een individuele patiënt geschikt is.
- Wanneer een vrouw die zwanger kan worden haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, dient zij haar arts, die haar anticonceptiemiddel voorschrijft, te melden dat zij Volibris gebruikt.
- Wanneer een vrouw die zwanger kan worden haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, dient zij dit aan haar arts die haar Volibris voorschrijft, te melden.
- Dat de patiënt direct contact moet opnemen met haar arts als zij een zwangerschap vermoedt en dat een alternatieve therapie gestart dient te worden als een zwangerschap wordt bevestigd.
- De noodzaak om patiënten die zwanger worden voor evaluatie en advies door te verwijzen naar een arts die is gespecialiseerd in of die ervaring heeft met teratologie en de diagnostiek ervan.
- Om alle gevallen van zwangerschap die zich tijdens de behandeling voordoen, te melden.

Dat Volibris potentieel hepatotoxisch is

- Contra-indicatie bij patiënten met een sterk afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose) en bij patiënten met uitgangswaarden van leveraminotransferasen (ASAT en/of ALAT) > 3x BGN.
- Leveraminotransferasen (ALAT en/of ASAT) dienen voor het begin van de behandeling met ambrisentan te worden bepaald.
- Tijdens de behandeling worden maandelijkse controles van ALAT en ASAT aanbevolen.
- Staken van de behandeling met ambrisentan indien patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALAT- en/of ASAT-verhoging ervaren, of als de ALAT- en/of ASAT-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverletsel (bijv. geelzucht).
- Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Dat de behandeling met Volibris vaak een afname in hemoglobine en hematocriet veroorzaakt

- Het starten van de behandeling met Volibris wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie.
- Van patiënten die Volibris gebruiken dient regelmatig het hemoglobine- en/of hematocrietwaarde gemeten te worden.
- Indien tests een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet laten zien, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie van Volibris

of staken van de behandeling te worden overwogen.

Dat de behandeling met Volibris perifeer oedeem en vochtretentie veroorzaakt

- Indien een patiënt klinisch significant perifeer oedeem ontwikkelt, met of zonder hiermee in verband gebrachte gewichtstoename, dient een nadere evaluatie te worden uitgevoerd om de oorzaak te achterhalen en dient, indien dit noodzakelijk wordt geacht, staken van de behandeling met Volibris te worden overwogen.

Dat langdurige toediening van Volibris aan dieren in verband is gebracht met tubulaire atrofie van de testes en verminderde vruchtbaarheid. Het effect van Volibris op de testiculaire functie en de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is onbekend.

Dat de behandeling met Volibris met voorzichtigheid gestart dient te worden bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Dat overgevoeligheidsreacties (b.v. angio-oedeem, rash) soms in kortdurende klinische onderzoeken en vaak in langer durende klinische onderzoeken en in combinatie met tadalafil, zijn gemeld met Volibris.

Checklist voor de arts

De checklist voor de arts voorafgaand aan het voorschrijvendient het volgende te benadrukken: de contra-indicaties voor het gebruik van ambrisentan en belangrijke onderzoeken die voorafgaand aan het voorschrijven gedaan dienen te worden, waaronder:

- Leverfunctietesten
- Bepaling van de vruchtbaarheid bij vrouwelijke patiënten
- Zwangerschapstest bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- Dat vrouwen die zwanger kunnen worden een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken

Patiënteninformatie

De informatie voor patiënten dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat Volibris ernstige geboortedefecten kan veroorzaken bij ongeboren baby's die voor, tijdens of binnen een maand na het staken van de behandeling zijn verwekt.
- Dat niet met Volibris gestart mag worden indien de patiënte zwanger is.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen direct voor het eerste voorschrift een zwangerschapstest te ondergaan en daarna met maandelijkse intervallen tijdens het gebruik van Volibris.
- De noodzaak te bevestigen dat vrouwen die zwanger kunnen worden een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken en dat patiënten hun arts dienen te informeren als zij denken zwanger te zijn voordat zij een nieuw recept krijgen.
- Wanneer een vrouw die zwanger kan worden haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, dient zij haar arts, die haar anticonceptiemiddel voorschrijft, te melden dat zij Volibris gebruikt.
- Wanneer een vrouw die zwanger kan worden haar anticonceptiemethode moet wijzigen of moet staken, dient zij dit aan haar arts, die haar Volibris voorschrijft, te melden.
- De noodzaak dat vrouwelijke patiënten onmiddellijk met hun behandelend arts contact opnemen als zij vermoeden dat zij zwanger zijn.

- De noodzaak dat de patiënt met haar arts bespreekt dat zij van plan is zwanger te worden.
- Dat Volibris leverschade zou kunnen veroorzaken.
- Dat patiënten, vanwege de mogelijkheid van leverschade en anemie, regelmatig bloedonderzoeken ondergaan en hun arts informeren als zij symptomen van leverschade ervaren.
- Dat de patiënt Volibris niet aan enig ander persoon dient te geven.
- Dat de patiënt zijn of haar arts dient te informeren over elke bijwerking.

Informatieboekjes voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden

De informatie voor mannelijke partners van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat Volibris ernstige geboortedefecten kan veroorzaken bij ongeboren baby's die voor, tijdens of binnen een maand na het staken van de behandeling zijn verwekt.
- De noodzaak ervoor te zorgen dat vrouwen die zwanger kunnen worden een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken.
- Dat niet met Volibris gestart mag worden indien een vrouw zwanger is of dit wil worden.

Herinneringskaartjes voor patiënten

Dit dient belangrijke informatie te bevatten over de noodzaak van het regelmatig uitvoeren van bloedonderzoek en zwangerschapstesten en dient ruimte te bieden voor het noteren van de afspraakdata en de testresultaten.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 5 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg ambrisentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, lecitine (soja) (E322) en allurarood AC aluminiumlak (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10x1 filmomhulde tabletten.

30x1 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/451/001 10 filmomhulde tabletten

EU/1/08/451/002 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Volibris 5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 10 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg ambrisentan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, lecitine (soja) (E322) en allurarood AC aluminiumlak (E129). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10x1 filmomhulde tabletten.

30x1 filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/451/003 10 filmomhulde tabletten

EU/1/08/451/004 30 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Volibris 10 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 5 mg tabletten

ambrisentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Volibris 10 mg tabletten

ambrisentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glaxo Group Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Volibris 5 mg filmomhulde tabletten
Volibris 10 mg filmomhulde tabletten

ambrisentan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Volibris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Volibris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Volibris bevat de werkzame stof ambrisentan. Het behoort tot de groep geneesmiddelen die antihypertensiva wordt genoemd (waarmee een hoge bloeddruk wordt behandeld).

Het wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen te behandelen. PAH is een hoge bloeddruk in de bloedvaten (de longslagaders) waardoorheen bloed van het hart naar de longen stroomt. Bij mensen met PAH worden deze slagaders nauwer, zodat het hart harder moet werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor voelen mensen zich vermoeid, duizelig en kortademig.

Volibris verwijdt de longslagaders, zodat het hart het bloed er gemakkelijker doorheen kan pompen. Dit verlaagt de bloeddruk en geeft een verlichting van de symptomen.

Volibris kan ook worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u

vinden in rubriek 6
- **U bent zwanger,** u **wilt zwanger worden** of u **zou zwanger kunnen worden** omdat u geen betrouwbare vorm van anticonceptie gebruikt. Lees alstublieft de informatie onder de kop 'Zwangerschap'
- U geeft **borstvoeding**; lees de informatie onder de kop 'Borstvoeding'
- U heeft een **leveraandoening**. Bespreek met uw arts of dit geneesmiddel geschikt is voor u
- U heeft **littekens op de longen** door onbekende oorzaak (idiopathische pulmonale fibrose)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u:
- leverproblemen heeft
- bloedarmoede heeft (een verminderd aantal rode bloedcellen)
- zwelling heeft van de handen, de enkels of de voeten veroorzaakt door vocht (*perifeer oedeem*)
- een longziekte heeft waarbij de aderen in de longen verstopt zitten (*pulmonaire veno-occlusieve ziekte*)

→ **Uw arts zal besluiten** of Volibris geschikt is voor u.

<u>Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden</u>
Voordat u start met het gebruik van Volibris, en tijdens het gebruik na bepaalde periodes, zal uw arts bloed afnemen om te controleren:

- of u bloedarmoede heeft
- of uw lever goed werkt

→ Het is belangrijk dat u regelmatig deze bloedtesten ondergaat zo lang u Volibris gebruikt.

Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt zijn onder meer:

- afgenomen eetlust
- misselijk gevoel (misselijkheid)
- overgeven (braken)
- hoge temperatuur (koorts)
- pijn in uw maag (buik)
- geelverkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht)
- donker gekleurde urine
- een jeukende huid

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is:

→ **Vertel het direct aan uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Volibris wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Volibris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosering Volibris aanpast als u start met het gebruik van ciclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruik na transplantaties of om psoriasis te behandelen).

Als u rifampicine gebruikt (een antibioticum dat wordt gebruikt om ernstige infecties te behandelen) zal uw dokter u regelmatig controleren als u start met het gebruik van Volibris.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt om PAH te behandelen (bijvoorbeeld iloprost, epoprostenol of sildenafil) moet uw arts u misschien extra controleren.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een of meer van deze middelen gebruikt.

Zwangerschap
Volibris kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die voor, tijdens of vlak na de behandeling zijn verwekt.

→ **Als u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een betrouwbaar anticonceptiemiddel** terwijl u Volibris gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

→ **Gebruik geen Volibris als u zwanger bent of zwanger wilt worden.**

→ **Als u zwanger wordt of zwanger denkt te zijn** tijdens het gebruik van Volibris, **neem dan direct contact op met uw arts.**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u start met het gebruik van Volibris en dit regelmatig te herhalen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Borstvoeding
Het is niet bekend of Volibris bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

→ **Geef geen borstvoeding terwijl u Volibris gebruikt.** Bespreek dit met uw arts.

Vruchtbaarheid
Als u een man bent die Volibris gebruikt, is het mogelijk dat dit geneesmiddel leidt tot een lager aantal spermacellen. Als u hierover vragen of zorgen hebt, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Volibris kan bijwerkingen geven zoals lage bloeddruk, duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4), die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. De symptomen van uw toestand kunnen er ook voor zorgen dat u zich niet goed genoeg voelt om auto te rijden of machines te gebruiken.

→ **Rijd geen auto en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.**

Volibris bevat lactose, lecithine (soja) en allurarood AC aluminiumlak (E129).
Volibris tabletten bevatten kleine hoeveelheden van een suiker genaamd lactose. Als u verteld is dat u sommige suikers niet verdraagt:

→ **Vertel het uw arts** voordat u Volibris gaat gebruiken.

Volibris tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Als u allergisch bent voor soja mag u dit geneesmiddel niet gebruiken (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Volibris tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129), die allergische reacties kan veroorzaken (zie rubriek 4).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Volibris moet u gebruiken
De gebruikelijke dosering Volibris is eenmaal daags één 5 mg tablet. Uw arts kan besluiten uw dosering te verhogen naar 10 mg eenmaal daags.

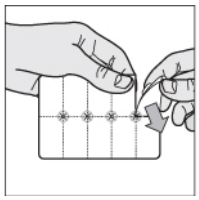
Neem, als u ciclosporine A gebruikt, niet meer dan één 5 mg tablet Volibris eenmaal daags.

Hoe wordt Volibris ingenomen
Het is het beste om uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Breek de tablet niet door, vermaal de tablet niet en kauw niet op de tablet. Volibris kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

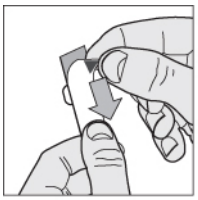
Een tablet uit de verpakking halen

Deze tabletten zitten verpakt in een speciale verpakking om te voorkomen dat kinderen ze uit de verpakking kunnen halen.

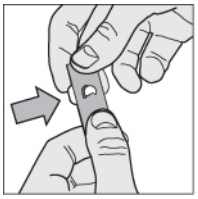
1. **Verwijder één tabletvakje**; scheur (of knip) langs de perforatie van het vakje om één tabletvakje van de strip los te maken.



2. **Trek de bovenlaag los**: begin bij de gekleurde hoek, trek het los en schuif het over het tabletvakje.



3. **Druk de tablet eruit:** druk zachtjes één kant van de tablet door de folielaag.



Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u te veel tabletten heeft ingenomen, loopt u meer risico op bijwerkingen zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, misselijkheid of lage bloeddruk waardoor u licht in het hoofd kunt raken:

→ **Vraag uw arts of apotheker om advies** als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven**.**

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Als u vergeten bent een dosis Volibris in te nemen, neem de tablet dan in zodra u dit bemerkt. De volgende tablet neemt u op het gebruikelijke tijdstip.

→ **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Als u stopt met het innemen van dit middel
Stop niet met het gebruik van Volibris zonder dit met uw arts te bespreken.
Volibris is een behandeling die u moet blijven innemen om uw PAH onder controle te houden.

→**Stop niet met het gebruik van Volibris tenzij u dit met uw dokter heeft afgesproken.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Situaties waarop u en uw arts bedacht moeten zijn:

Allergische reacties
Deze bijwerking komt vaak voor (bij **maximaal 1 op de 10** personen). U kunt een uitslag of jeuk en zwelling waarnemen (meestal van het gezicht, de lippen, de tong of de keel) die moeilijkheden met ademhalen of slikken kan veroorzaken.

Zwelling (oedeem), in het bijzonder van de enkels en voeten
Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij **meer dan 1 op 10** personen).

Hartfalen
Dit komt doordat het hart niet genoeg bloed rondpompt, wat kortademigheid, extreme vermoeidheid en zwelling van de enkels en benen veroorzaakt. Deze bijwerking komt vaak

voor (bij **maximaal 1 op de 10** personen).

Anemie (afgenomen hoeveelheid rode bloedcellen)
Dit is een afwijking van het bloed die vermoeidheid, zwakte, kortademigheid en zich algeheel niet lekker voelen kan veroorzaken. Soms is hiervoor een bloedtransfusie nodig. Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij **meer dan 1 op de 10** personen).

Hypotensie (lage bloeddruk)
Dit kan een licht gevoel in het hoofd veroorzaken. Deze bijwerking komt vaak voor (bij **maximaal 1 op de 10** personen).

→ **Neem direct contact op met uw arts** als u een van deze bijwerkingen krijgt of als ze plotseling optreden nadat u Volibris heeft ingenomen.

Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig onderzocht wordt, om te controleren of u geen anemie heeft en of uw lever goed werkt. **Lees in ieder geval ook de informatie in rubriek 2** onder de kopjes 'Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden' en 'Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt'.

Andere bijwerkingen zijn onder meer

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:
- hoofdpijn
- duizeligheid
- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
- verergering van kortademigheid vlak na het starten met het gebruik van Volibris
- een loopneus of een verstopte neus, verstopping van of pijn in de bijholten
- misselijkheid
- diarree
- zich moe voelen

In combinatie met tadalafil (een ander geneesmiddel tegen PAH)
Naast de hierboven genoemde bijwerkingen:
- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- uitslag (*rash*)
- pijn/ongemak op de borst

Vaak voorkomende bijwerkingen
- wazig zien of andere veranderingen in het gezichtsvermogen
- flauwvallen
- afwijkende resultaten van de leverfunctiewaarden in bloedtesten
- een loopneus
- obstipatie
- pijn in uw maag (buik)
- pijn/ongemak op de borstblozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- zich zwak voelen
- bloedneus
- uitslag (*rash*)

In combinatie met tadalafil

In aanvulling op het bovenstaande, met uitzondering van afwijkende bloedtestresultaten voor de leverfunctie:

- suizen in de oren (tinnitus), alleen bij gebruik van de combinatiebehandeling

Soms voorkomende bijwerkingen

- leverschade
- ontsteking van de lever veroorzaakt door de eigen afweer van het lichaam (*auto-immuunhepatitis)*

In combinatie met tadalafil

- plotseling gehoorverlies

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blister. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ambrisentan.

Elke filmomhulde tablet bevat 5 of 10 mg.

- De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, polyvinylalcohol, talk (E553b), titaniumdioxide (E171), macrogol/polyethyleen glycol 3350, lecithine (soja) (E322) en allurarood AC aluminiumlak (E129).

Hoe ziet Volibris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Volibris 5 mg filmomhulde tablet (tablet) is een lichtroze, vierkante, convexe tablet met aan de ene zijde de markering “GS” en aan de andere zijde “K2C”.

Volibris 10 mg filmomhulde tablet (tablet) is een dieproze, ovale, convexe tablet met aan de ene zijde de markering “GS” en aan de andere zijde “KE3”.

Volibris is verkrijgbaar als 5 mg en 10 mg filmomhulde tabletten in eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10x1 of 30x1 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant
Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Duitsland

Glaxo Operations UK Ltd
(handelend als GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

Eesti

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

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

Norge

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

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

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

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

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

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

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

România
GlaxoSmithKline (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
recepcia.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.